

DAS DUBOWITZ - SYNDROM

**Auswertung von 41 Fällen der Weltliteratur
unter besonderer Berücksichtigung
immunologischer und onkologischer Aspekte
sowie der Langzeitprognose**

MICHAEL KNOOP

1987

Disbui. München
1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H. - B. Hadorn

DAS DUBOWITZ - SYNDROM

Auswertung von 41 Fällen der Weltliteratur

unter besonderer Berücksichtigung

immunologischer und onkologischer Aspekte

sowie der Langzeitprognose

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael Knoop

aus

Berlin

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. B. H. Belohradsky

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. - B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 11. 1987

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Belohradsky
für die Überlassung des Themas, die jederzeit gewährte
freundliche Beratung und Unterstützung sowie
die kritische Durchsicht der Arbeit.

1. EINLEITUNG	1
2. GESCHICHTE	2
3. DEFINITION	4
4. KASUISTIK	6
4.1. Gesamtheit der publizierten Fälle	6
4.2. Literatur	6
4.3. Auswertungskriterien	6
4.4. Ergebnisse	7
4.5. Fotodokumentation	28
5. KLINIK	43
5.1. Schwangerschafts- und Geburtsanamnese	43
5.2. Dysmorphiezeichen	48
5.3. Begleitmißbildungen	50
5.4. Klinische Befunde	52
5.5. Entwicklung und Neurologie	53
5.5.1. Entwicklung	53
5.5.2. Neurologie	54
5.6. Laboruntersuchungen	55
5.6.1. Chromosomenanalyse	55
5.6.2. Immunologische Untersuchungen	55
5.6.3. Sonstige Laboruntersuchungen	59
5.7. Krankheitsverlauf	59
6. GENETIK	62
7. IMMUNOLOGIE	63
7.1. Befunde	63
7.2. Infektionen und Immunglobulinmangel	67
7.3. Malignome und Immunglobulinmangel	68

8.	THERAPIE UND GENETISCHE BERATUNG	69
8.1.	Therapie	69
8.2.	Genetische Beratung	70
9.	PROGNOSE	71
10.	DIFFERENTIALDIAGNOSE	72
10.1.	Embryofetales Alkoholsyndrom	72
10.2.	Bloom-Syndrom	73
10.3.	Weitere Differentialdiagnostische Überlegungen	75
11.	DISKUSSION	77
11.1.	Schwangerschafts- und Geburtsanamnese	77
11.2.	Klinik und Diagnose	78
11.2.1.	Faciale Dysmorphie	78
11.2.2.	Begleitmißbildungen	79
11.2.3.	Klinische Befunde	79
11.2.4.	Entwicklung und Neurologie	81
11.2.5.	Laboruntersuchungen	83
11.2.6.	Immunologische Untersuchungen	83
11.3.	Krankheitsverlauf	84
11.4.	Genetik und Pathogenese	84
11.5.	Therapie und genetische Beratung	84
11.6.	Prognose	85
11.7.	Differentialdiagnose	85
12.	ZUSAMMENFASSUNG	86
13.	ADDENDUM	88
14.	LITERATUR	90

1. EINLEITUNG

Das Dubowitz-Syndrom ist eine angeborene, wahrscheinlich autosomal resessiv vererbte Mißbildungserkrankung. Es kommt als seltene Ursache einer intrauterinen und postnatalen Wachstumsverzögerung in Betracht. Weitere charakteristische Merkmale sind Gesichtsdysmorphie, Mikrocephalie, ekzematöse Hautveränderungen, Syndaktylie, mäßige mentale Retardierung, Hyperaktivität und statomotorische Retardierung. Seit der Erstbeschreibung im Jahr 1965 sind 42 Fallbeschreibungen veröffentlicht worden. Bei einem in der Kinderklinik der Universität München behandelten Kind mit Dubowitz-Syndrom wurde ein Immundefekt diagnostiziert. In der Literatur wird außerdem ein gehäuftes Auftreten von Malignomen festgestellt. Diese Beobachtungen waren Anlaß zu einer Übersichtsarbeit, in welche alle Aspekte des Syndroms miteinbezogen werden sollten. Hierfür wurden die bisher in der Literatur beschriebenen Fälle zusammengestellt und unter spezieller Berücksichtigung von klinischen, neurologischen und immunologischen Gesichtspunkten analysiert. Damit sollten für das Dubowitz-Syndrom bisher weniger beachtete Aspekte an einer größtmöglichen Patientenzahl genauer untersucht werden, um eventuell pathogenetische Zusammenhänge aufzudecken bzw. Hinweise für Diagnose, Prognose und Therapie bei einem wenig bekannten Krankheitsbild zu geben.

2. GESCHICHTE

1965 beschreibt Dubowitz ein Mädchen mit intrauterinem und postnatalem Minderwuchs, Mikrocephalie, mäßiger mentaler Retardierung und ekzematösen Veränderungen der Haut. Die Schwester mit der gleichen Gesichtsdysmorphie und intrauteriner Wachstumsverzögerung stirbt im Alter von drei Monaten. Dubowitz sieht bei diesen Zwillingen einen Zusammenhang mit dem Bloom-Syndrom (Dubowitz, 1965).

1971 stellen Grosse und Mitarbeiter drei Fälle von Dubowitz-Syndrom vor. Sie kommen zu dem Schluß, daß es sich um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt und nennen es Dubowitz-Syndrom (Grosse et al., 1971).

1973 beschreiben Opitz und Mitarbeiter ihre Beobachtungen an sechs weiteren Dubowitz-Patienten. Zwei dieser Kinder erkranken später an Malignomen (Opitz et al., 1973).

1975 veröffentlichen Majewski und Mitarbeiter erstmals immunologische Untersuchungsbefunde von zwei Kindern mit Dubowitz-Syndrom. In beiden Fällen werden erniedrigte IgA-Spiegel festgestellt (Majewski et al., 1975).

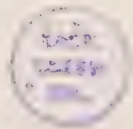
1977 wird von Sauer und Spelger über zwei Geschwister mit Dubowitz-Syndrom berichtet. Bei beiden Patienten fällt das gemeinsame Vorkommen von Hypo-Gamma-Globulinämie bzw. komplettem IgA-Mangel und Malignomen auf, und es wird erstmals ein kausaler Zusammenhang diskutiert (Sauer und Spelger, 1977).

Seit 1983 liegt die Zahl der publizierten Fälle bei 33, von Fuhrmann und Nöll-Gröne werden zwei Patienten vorgestellt, die beide eine Verminderung aller Immunglobulinklassen aufweisen und von denen der eine später an einer aplastischen Anämie ver stirbt (Fuhrmann und Nöll-Gröne, 1983).

Gröbe veröffentlicht die Verlaufsbeobachtung eines 1973 von Opitz vorgestellten Dubowitz-Kindes. Der Patient ist an einer akuten lymphatischen Leukämie verstorben (Gröbe, 1983).

1985 beschreiben Walters und Desposito in der Verlaufsbeobachtung eines weiteren, bereits 1973 von Opitz vorgestellten, Patienten das Auftreten einer aplastischen Anämie (Walters und Desposito, 1985).

1986 weisen Küster und Majewski bei der Vorstellung von fünf neuen Dubowitz-Patienten auf das relativ häufige Vorkommen von Immundefizienz und das erhöhte Malignom-Risiko hin (Küster und Majewski, 1986).



3. DEFINITION

Das Dubowitz-Syndrom wird definiert als ein Fehlbildungs-Retardierungssyndrom aus prä- und postnatalem Minderwuchs, Gesichtsmißbildungen, ausgeprägter Mikrocephalie, mäßiger mentaler Retardierung, Hyperaktivität und ekzematösen Hautveränderungen.

Obligate Merkmale

1. Gesichtsdysmorphie in unterschiedlicher Verteilung und Ausprägung:
 - Hypertelorismus
 - Epikanthus
 - Mikrognathie
 - Retrogenie
 - Ptosis
 - Blepharophimosis
 - fliehende Stirn
 - dysplastische / tiefsitzende Ohren
 - dysplastische Nase
2. Prä- und postnataler Minderwuchs
3. Mikrocephalie

Fakultative Merkmale

1. Entwicklungsverzögerung
 - retardiertes Knochenalter
 - verzögerte Sprachentwicklung
 - statomotorische Retardierung
 - mäßige mentale Retardierung
2. Veränderungen der Haare
 - Fehlen der lateralen Augenbrauen
 - spärlicher Haarwuchs
 - dünne Haare
3. Hautveränderungen
 - ekzematöse Veränderungen im Gesicht, seltener an Gelenkbeugeseiten oder am ganzen Körper
 - verstärkte Photosensibilität
4. Sonstige Veränderungen
 - Hyperaktivität
 - hohe, schrille Stimme
5. Ergänzende Befunde sind:
 - Kryptorchismus
 - Pes planus, Pes planovalgus
 - Brachy-Klinodaktylie des 5. Fingers
 - Syndaktylie der 2. und 3. Zehe
 - gehäufte und/oder chronische Infektionen
 - Immunglobulinmangel
 - Durchfälle und Erbrechen im Säuglingsalter
 - Auftreten von Malignomen

4. KASUISTIK

4.1. Gesamtheit der publizierten Fälle

Im gesamten Weltschrifttum sind seit der Erstbeschreibung im Jahre 1965 bis zum Abschluß dieser Arbeit 42 Fälle von Dubowitz-Syndrom beschrieben worden. Über die Dunkelziffer der nicht diagnostizierten bzw. nicht publizierten Fälle von Dubowitz-Syndrom liegen keine Schätzungen vor.

4.2. Literatur

Für die Zusammenstellung und Auswertung von 42 Fällen mit Dubowitz-Syndrom wurden die Angaben aus Publikationen in französischer, englischer und deutscher Sprache verwendet. Die Angaben über einen Fall mit Dubowitz-Syndrom stammen aus den Krankenakten der Kinderklinik der Universität München, die eines weiteren Falles aus den Akten der Universitätsklinik Mannheim. Wir danken an dieser Stelle Frau Dr. O. Sauer, Oberärztin an der Universitätskinderklinik in Mannheim, sehr herzlich für die Überlassung der Krankenakten.

4.3. Auswertungskriterien

Grundlage für die statistische Auswertung sind die in Tabelle 1 zusammengestellten Daten. In einigen Fallbeschreibungen sind nur einzelne Merkmale beschrieben worden, wobei zu wichtigen Befunden bzw. Symptomgruppen jegliche Angaben

fehlen. Da in solchen Fällen nicht entschieden werden kann, ob der entsprechende Befund nicht vorgelegen hat, nicht untersucht bzw. nicht festgestellt oder nicht erwähnt wird, sind die errechneten Prozentzahlen relative Häufigkeiten, bezogen auf die Gesamtzahl der Kriterien, zu denen Angaben gemacht wurden.

Es ist davon auszugehen, daß besonders auffällige Befunde, wie z. B. die Gesichtsmißbildungen, Begleitmißbildungen oder das Auftreten von Malignomen, nicht vorgelegen haben, wenn sie nicht erwähnt werden.

Fallbeschreibungen, in denen nur ein sehr umschriebener Symptomkomplex behandelt wird, oder in denen dem Autor in einzelnen Bereichen aus Mangel an Daten offensichtlich keine Angaben möglich waren, sind nicht einbezogen worden, wie die jüngere Schwester der ersten Patientin von Dubowitz aus dem Jahre 1965.

4.4. Ergebnisse

In Tabelle 1 sind die Einzeldaten der Patienten mit Dubowitz-Syndrom dargestellt.

Tabelle 1: Zusammenstellung der wichtigsten Daten von 41 Patienten mit Dubowitz-Syndrom, die zwischen 1965 und 1986 publiziert wurden.

Fallnummer	Autoren, Publikationsjahr	Land	Geburtsjahr	Geschlecht
1	Dubowitz, 1965	England	62	w
	Grosse et al., 1971			
2	Grosse et al., 1971	USA	62	w
3	Grosse et al., 1971	USA		w
	Moller und Gorlin, 1985			
4	Grosse et al., 1971	USA		m
	Moller und Gorlin, 1985			
5	Opitz et al., 1973	USA	71	w
6	Opitz et al., 1973	USA	62	m
7	Opitz et al., 1973	USA	67	w
8	Opitz et al., 1973	USA	66	w
9	Opitz et al., 1973	USA	71	m
	Walters und Desposito, 1985			
10	Opitz et al., 1973	USA	72	w
	Walters und Desposito, 1985			
11	Majewski et al., 1975	BRD		w
12	Majewski et al., 1975	BRD		m
13	Sauer und Spelger, 1977	BRD	63	w
14	Sauer und Spelger, 1977	BRD	68	w
15	Borkenstein und Falk, 1978	Österreich	65	w
16	Wilroy et al., 1978	USA		w
17	Wilroy et al., 1978	USA		m
18	Wilroy et al., 1978	USA		w
19	Wilroy et al., 1978	USA		m
20	Wilroy et al., 1978	USA		m
21	Wilroy et al., 1978	USA		m

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Autoren, Publikationsjahr	Land	Geburtsjahr	Geschlecht
22	Wilroy et al., 1978	USA		m
23	Wilroy et al., 1978	USA		w
24	Fryns et al., 1979	Belgien		w
25	Orrison et al., 1980	USA		w
26	Orrison et al., 1980	USA		m
27	Orrison et al., 1980	USA		w
28	Orrison et al., 1980	USA		w
29	Orrison et al., 1980	USA		w
30	Stoll et al., 1980	Frankreich	75	m
31	Walter, 1980	BRD	70	w
32	Walter, 1980	BRD	73	m
33	Fuhrmann und Nöll-Gröne, 1983	BRD	81	w
34	Fuhrmann und Nöll-Gröne, 1983	BRD	82	m
35	Küster und Majewski, 1986	BRD		m
36	Küster und Majewski, 1986	BRD		m
37	Küster und Majewski, 1986	BRD		m
38	Küster und Majewski, 1986	BRD		w
39	Küster und Majewski, 1986	BRD		m
40	Shuper et al., 1986	Israel		w
41	Belohradsky et al., 1986	BRD	85	w

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Daten bei Geburt								
Fallnummer	Alter der Mutter in Jahren	Alter des Vaters in Jahren	Schwangerschafts- dauer in Wochen	pränataler Minderwuchs	Gewicht in g	Länge in cm	Kopfumfang in cm	sonstige Bemerkungen
1			40	+	2450		ern.	SSV: normal
2	24	24	40	+	2220	47	ern.	SSV: normal
3			36	+	1850	44	ern.	
4			40	+	2020	44	29	
5	21	20	43	+	2800	53		SSV: normal
6			40	+	2000	44		SSV: normal
7	27	25	40	+	2000	42	28	Hyperemesis gravidarum
8	26	38	38	+	2550	44	30	Hyperemesis gravidarum
9	19	21	40	+	2400	43		LSD-Abusus
10			32	+	1600	40		SSV: normal
11	30	29	38	+	2500	47	31	UGT-Infektion
12	25	26	37	+	2600	50		SSV: normal
13			40	+	2250			
14			40	+	2450			
15	25	40	37	+	1520	43	29	SSV: normal
16	22	24	39	+	2700	46		SSV: normal
17	25	28	40	+	2330	46		SSV: normal
18	18	18	34		2500	45		SSV: normal
19	29	34	37		2600	47		
20	23	27	36	+	1600	39		
21	23	27	36	+	1700	41		

Abk.: ern. = erniedrigt
 SSV = Schwangerschaftsverlauf
 + = vorhanden
 UGT = Urogenitaltrakt

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Daten bei Geburt							sonstige Bemerkungen
	Alter der Mutter in Jahren	Alter des Vaters in Jahren	Schwangerschafts- dauer in Wochen	pränataler Minderwuchs	Gewicht in g	Länge in cm	Kopfumfang in cm	
22	27	42	42	+	3500			SSV: normal
23	20	40	40	+	2000	42		SSV: normal
24	23	28	40	+	2200	43	29	SSV: normal
25	48	46	40	+	1850			SSV: normal
26	28	29	37	+	2100	42	32	
27	27	30	40	+	1900	40		SSV: normal
28	30	39	39	+	2600		30	SSV: normal
29	25	26	40		3500	36		SSV: normal
30			40	+	2100	45	31	
31			38		3200	51		SSV: normal Bleiexposition
32			40		2600	49		SSV: normal
33	27	32	37	+	1400	40	30	
34	17	29	40	+	2200	42	31	
35			42	+	2400	48	33	
36			37		2650	50	35	
37			42		2700	50	32	
38			38	+	1600	39	30	EPH-Gestose
39			40	+	1750	43	30	SSV: normal Alkoholabusus
40	22	23	39	+	2370	46	31	SSV: normal
41	26	35	42		3340	51	33	

Abk.: ern. = erniedrigt
SSV = Schwangerschaftsverlauf
+ = vorhanden
UGT = Urogenitaltrakt

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Pathologie											
Gesichtsmißbildungen und Dysmorphie											
Fallnummer	Epikanthus	Mikrognathie	Retrogenie	dysplastische, tief-sitzende Ohren	Ptose	Blepharophimose	Hypertelorismus	fliehende Stirn	Nasendysplasie	submucöse Gaumenspalte	sonstige Bemerkungen
1	+	+	+	+	+	+	+		+		(1), (2)
2	+	+	+			+	+		+		(2), Gesichtsasymmetrie
3	+	+	+			+	+	+	+	+	(3), gespaltene Uvula
4	+	+	+			+	+		+	+	
5	+	+		+		+	+	+	+	+	Gesichtsasymmetrie
6	+	+	+					+		+	
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
8	+	+		+	+	+	+				(3), (4)
9	+	+					+				
10	+	+							+		
11	+			+		+	+		+		(1), (2), (4)
12	+	+	+	+	+	+	+		+	+	(1), (4)
13	+	+				+	+		+		(1), (2)
14	+	+				+	+		+		(1), (2)
15		+		+	+	+	+		+		(1), volle Lippen
16		+	+		+	+	+	+	+		schmäler Gaumen
17		+	+		+	+	+	+	+		
18		+		+			+	+	+		
19	+			+	+	+	+	+	+		
20	+	+		+		+	+	+	+		
21	+	+		+		+	+	+	+		

Zu (1): großer plumper Mund

Zu (2). Fehlen der lateralen Augenbrauen

Zu (3): hoher Gaumen

Zu (4): Fundusveränderungen

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Pathologie										
	Gesichtsmißbildungen und Dysmorphie										
	Epikanthus	Mikrognathie	Retrogenie	dysplastische, tief-sitzende Ohren	Ptose	Blepharophimose	Hypertelorismus	fliehende Stirn	Nasendysplasie	submucöse Gaumenspalte	sonstige Bemerkungen
22		+		+		+	+	+	+		
23				+				+	+		(1), (3)
24		+	+	+				+	+	+	(4), (5)
25	+		+			+	+		+		
26		+		+				+	+	+	
27				+							
28		+	+	+			+	+		+	(1)
29	+	+		+		+	+	+	+	+	
30	+		+			+	+	+	+	+	(2), Iriscolobom bds.
31		+	+	+			+		+		(2)
32		+	+				+		+		(2)
33	+	+		+		+		+			
34	+	+		+		+		+			
35	+		+	+			+		+		volle Lippen
36	+		+	+					+		
37	+		+	+							
38	+		+				+		+		
39	+		+	+	+			+	+		
40	+	+		+	+	+	+	+			(3)
41	+			+			+		+		

Zu (1): großer plumper Mund

Zu (2): Fehlen der lateralen Augenbrauen

Zu (3): hoher Gaumen

Zu (4): große Augen, Anisokorie

Zu (5): Fundusveränderungen

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Pathologie				
	Begleitmißbildungen				
	Kryptorchismus	Brachy-Klinodaktylie 5. Finger	cutane Syndaktylie 2. und 3. Zehe	Fußdeformität Pes planus/ valgus	weitere Mißbildungen
1				+	Genua valga
2		+	+	+	Spina bifida L5, sacraler Defekt
3			+	+	Steißbeingrübchen, sacraler Defekt
4	+			+	Steißbeingrübchen, Hypospadie
5				+	
6	+	+			
7		+			(1), (2), (3)
8		+			vesico-ureteraler Reflux
9			+		Penisdeformität
10			+		
11		+	+	+	Steißbeingrübchen, Coxa valga, (3)
12		+	+	+	Steißbeingrübchen, Coxa valga, (4)
13					
14					
15		+	+	+	Bänderschlaffheit
16		+			
17	+		+		Hypospadie
18		+	+		
19					
20					
21					

Zu (1): subcutanes Fettgewebe vermindert

Zu (2): gespaltenen rechter Daumen

Zu (3): Gelenküberstreckbarkeit

Zu (4): Rectusdiastase

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Pathologie				
	Begleitmißbildungen				
	Kryptorchismus	Brachy-Klino- daktylie 5.Finger	cutane Syndaktylie 2. und 3. Zehe	Fußdeformität Pes planus/ valgus	weitere Mißbildungen
22					
23					
24	+	+	+		Steißbeingrübchen
25			+		thorakolumbale Skoliose
26		+	+		
27			+	+	
28	+				
29					Rectusdiastase, Kniegelenke über- streckbar
30				+	Hypospadie
31					
32	+				Hypospadie
33				+	
34	+			+	Hüftgelenksdysplasie
35	+	+		+	Inguinalhernie bilateral
36	+	+			Inguinalhernie bilateral
37		+			Steißbeingrübchen, Ventrikelseptum- defekt, (5)
38		+			Steißbeingrübchen
39	+	+			lumbale Meningomyelozele
40					Coarctation der Aorta
41					offener Ductus Botalli, Hüftgelenks- dysplasie

Zu (5): Arteria lusoria, rechts absteigende Aorta,
Abnormalitäten der Koronararterien

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Klinik						
Fallnummer	Ekzem		Haare dünn/ spärlich	Stimme hoch/ schrill	Infektionen häufig/ chron.	zusätzliche klinische Befunde
	Gesicht	Gelenkbeuge- seite/ Stamm				
1	+	+	+	+		verstärkte Photosensibilität
2	+	+	+	+	+	(3), chron. Rhinitis, Otitis u. Dakryozystit.
3	+	+	+	+	+	(1), (2)
4			+	+		(1)
5	+	+	+	+	+	(1), (3), Otitis media, Harnwegsinfektionen
6			+	+		
7			+			akute lymphatische Leukämie
8	+					verstärkte Photosensibilität, Enuresis, (4)
9	+			+	+	(2), (3), (5), chron. Otitis media
10	+		+	+	+	(3), Aplastische Anämie, Croup-Syndrom
11	+	+	+			Pseudocroup
12		+				(1)
13				+	+	(2), Neuroblastom
14				+	+	(2), (3), malignes Lymphom, Otitis media
15			+			
16			+	+	+	(2), chron. Otitis media
17	+	+	+	+		(1)
18	+					
19			+	+		
20			+	+		
21			+	+		

Zu (1). Erbrechen und Diarrhoe im frühen Säuglingsalter

Zu (2): Infektionen der oberen Luftwege

Zu (3): Bronchopneumonie

Zu (4): Hypothyreose

Zu (5): Leukopenie mit Knochenmarkhypoplasie

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Klinik					zusätzliche klinische Befunde
	Ekzem		Haare dünn/ spärlich	Stimme hoch/ schrill	Infektionen häufig/ chron.	
	Gesicht	Gelenkbeuge- seite/ Stamm				
22	+		+			(1)
23			+	+		(1)
24	+					hemiplegische Migräne
25		+		+		Hyperkeratose an Handinnenflächen
26					+	(1), (3), Asthma bronchiale
27	+		+		+	(3), systolisches Herzgeräusch
28	+		+			
29						
30	+		+	+		
31						verstärkte Photosensibilität
32						
33	+		+	+	+	(1)
34	+		+	+	+	(1), Pyelonephritis, aplastische Anämie
35	+		+			
36			+	+	+	Epilepsie vom Grand-mal-Typ
37	+		+			systolisches Herzgeräusch
38			+		+	chron. Harnwegsinfektionen
39	+	+	+		+	(2), (3)
40		+	+		+	(1), systolisches Herzgeräusch, Otitis media
41	+		+	+	+	(2), stridoröse Atmung

Zu (1): Erbrechen und Diarrhoe im frühen Säuglingsalter

Zu (2): Infektionen der oberen Luftwege

Zu (3): Bronchopneumonie

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Entwicklung						sonstige Bemerkungen
	Knochenalter retardiert	Zahrentwicklung retardiert	Fontanellenschluß verspätet	postnataler Minderwuchs	Mikrocephalie postnatal	Sprachentwick- lung retardiert	
1	+	+		+	+	+	
2	+	+		+	+		
3			+	+	+	+	
4				+	+	+	
5			+		+		
6	+				+		
7			+		+		
8				+	+		
9	+	+		+	+		
10	+			+	+		
11	+			+	+		
12	+			+	+		
13	+	+			+	+	
14	+	+		+	+		
15	+			+	+		
16	+			+	+		
17	+	+		+	+	+	
18				+	+	+	
19					+		
20				+	+		
21				+	+		

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Entwicklung						sonstige Bemerkungen
	Knochenalter retardiert	Zahnentwicklung retardiert	Fontanellenschluß verspätet	postnataler Minderwuchs	Mikrocephalie postnatal	Sprachentwicklung retardiert	
22	+			+	+		
23	+				+		
24	+		+	+	+		
25				+	+	+	
26	+	+		+	+		
27				+	+		
28				+	+	+	
29			+	+	+	+	
30				+	+		
31	+			+	+	+	
32	+			+	+	+	
33	+		+	+	+		
34	+		+	+			
35				+	+	+	
36				+	+	+	
37				+			
38				+	+	+	
39				+	+		
40				+	+	+	
41				+	+		

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Neurologie								
	klinischer Befund								
	Hirnnerven	Reflexe	Sensibilität	Muskeltonus	Koordination	Kraft	Hyperaktivität	statomotorische Retardierung	mentale Retardierung
1							+	+	+
2							+	+	+
3							+	+	
4								+	
5	n	↓	n	n	n	n	+		
6							+		
7								+	
8									
9							+		
10									
11				↓		↓	+		+
12				↓		↓	+	+	
13									
14	n	n	n	n	n	n			+
15							+		+
16	n	n	n	n	n	n			+
17									
18							+		
19									
20							+		
21							+		

Abk.: ↓ = vermindert, n = normal (nach Angaben des Autors)
 o.B. = ohne Befund
 EEG = Elektroenzephalographie
 EMG = Elektromyographie
 Zu (1): bioccipitale Dysrhythmie Grad II

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Neurologie									
	klinischer Befund									
	Hirnnerven	Reflexe	Sensibilität	Muskeltonus	Koordination	Kraft	Hyperaktivität	statomotorische Retardierung	mentale Retardierung	sonstige Befunde
22									+	EEG: (1)
23										
24	n	n	n	n	n	n				
25								+	+	
26								+		
27	n	n	n	n	n	n	+			
28										
29									+	
30							+			
31	n	n	n	n	n	n		+	+	
32	n	n	n	n	n	n			+	
33							+	+	+	
34							+	+	+	
35			↓				+	+	+	
36			↓				+	+	+	
37			↓				+		+	
38							+		+	
39							+	+	+	
40			↓					+	+	
41	n	n	n	n	n	n				EEG: o.B.

Abk.: ↓ = vermindert, n = normal (nach Angaben des Autors)
 o.B. = ohne Befund
 EEG = Elektroenzephalographie

Zu (1): diffuse Verlangsamung über rechter Hemisphäre

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Laborparameter				
	Chromosomen	rotes Blutbild	weißes Blutbild	klinisch-chemische Serum-Parameter	zusätzliche Laborbefunde
1	46XX	n	n	n	Urinstatus: o.B.
2	46XX	A	n	n	
3					
4					
5		A			Urinstatus: o.B.
6		n	n	n	Hormonuntersuchungen: o.B.
7					Ø STH-Anstieg nach Insulinstimulation
8		n	n	n	T ₄ -Wert erniedrigt, (1)
9	46XY	n	n	n	Ø STH-Anstieg nach Insulinstimulation
10	46XX				(2)
11	46XX	A	n	n	Hormonuntersuchungen: o.B.
12	46XY	n	n	n	Hormonuntersuchungen: o.B.
13					
14	46XX	A	n	n	
15	46XX	n	n	n	Hormonuntersuchungen: o.B.
16	46XX	n	n	n	Urinstatus: o.B.
17	46XY	n			
18	46XX				
19	46XY				
20	46XY				
21	46XY				

Zu (1): spontane Chromosomenbruchrate 3 %

Zu (2): spontane Chromosomenbruchrate 4-6 %

Abk.: o.B. = ohne Befund , n = normal , A = Anämie

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Laborparameter				
	Chromosomen	rotes Blutbild	weißes Blutbild	klinisch-chemische Serum-Parameter	zusätzliche Laborbefunde
22	46XY				FSH u. T ₄ : normal
23	46XX	n	n	n	Urinstatus: o.B., T ₄ : normal
24					
25	46XX	n	n	n	
26					
27					
28					
29	46XX				
30	46XY	n	n	n	Urinstatus: o.B.
31	46XX	n	n	n	
32		n	n	n	
33	46XX	n	n	n	
34	46XX	n	n	n	Chromosomenbruchrate normal
35	46XY				
36					
37					
38					
39					
40	46XX	n	n	n	Urinstatus: o.B., T ₄ : normal
41	46XX	A	n	n	TRH-Test, Schweißtest, STH: o.B.

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Immunologie Immunglobuline im Serum			
	IgG	IgM	IgA	sonstige Befunde
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7	1250	454	226	
8				
9				
10	n	n	n	
11			15	
12			↓	
13	↓	↓	↓	
14	770	202	∅	
15	n	n	n	
16				
17				
18				
19				
20				
21				

Abk.: n = normal , ∅ = nicht vorhanden , ↓ = erniedrigt
 Immunglobulinwerte in (mg/100 ml)

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Immunologie Immunglobuline im Serum			
	IgG	IgM	IgA	sonstige Befunde
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30	n	n	n	
31				
32				
33	↓	↓	↓	(1)
34	↓	↓	↓	
35				
36				
37				
38				
39				
40				
41	384	21	∅	(1)

Zu (1): Weitere immunologische Befunde siehe Kapitel 7.1.

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Verläufe				
	Alter bei			Beobachtungs- zeitraum seit Diagnose- stellung	Todesursache
	Diagnose- stellung	letzter Vor- stellung	Tod *		
1	9 M	9 J		8 1/4 J	
2	3 M	7 1/2 J		7 1/4 J	
3	4 1/3 J	18 J		13 2/3 J	
4	10 M	14 J		13 2/12 J	
5	3 M	8 M		5 M	
6	2 1/2 J	9 J		6 1/2 J	
7	6 M	6 1/2 J	6 1/2 J	6 J	ALL
8	4 1/2 J	6 1/2 J		2 J	
9	9 M	12 J		11 1/3 J	
10	7 M	10 J	10 J	9 5/12 J	aplastische Anämie
11	-	5 J	5 J		Pseudocroup
12	-	2 1/2 J			
13	-	3 J	3 J		Neuroblastom
14	2 J	6 1/2 J	6 1/2 J	4 1/2 J	malignes Lymphom
15	-	10 1/2 J			
16	2 1/2 J	10 J		7 1/2 J	
17	6 M	11 J		10 1/2 J	
18	6 J	9 J		3 J	
19	5 M	4 1/2 J		4 1/12 J	
20	2 J	5 1/2 J		3 1/2 J	
21	2 J	5 1/2 J		3 1/2 J	

Abk.: * = wenn keine Angaben, dann zum Zeitpunkt der Publikation
noch am Leben
- = keine Angaben
M = Monat, J = Jahr
ALL = akute lymphatische Leukämie

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Fallnummer	Verläufe				
	Alter bei			Beobachtungs- zeitraum seit Diagnose- stellung	Todesursache
	Diagnose- stellung	letzter Vor- stellung	Tod *		
22	3 M	2 2/3 J		2 5/12 J	
23	1 J	4 J		3 J	
24	9 M	3 1/2 J		2 3/4 J	
25	-	10 1/2 J			
26	-	10 M			
27	-	4 1/2 J			
28	1 1/2 J	3 1/2 J		2 J	
29	-	15 M			
30	-	7 J			
31	-	10 J			
32	-	7 J			
33	5 M	2 J		1 7/12 J	
34	-	8 M	-		aplastische Anämie
35	-	3 J			
36	-	2 J			
37	-	13 M			
38	-	1 1/2 J			
39	-	13 M			
40	1 M	2 J		2 J	
41	1 J	1 1/2 J		1/2 J	

Abk.: * = wenn keine Angaben, dann zum Zeitpunkt der Publikation
noch am Leben
- = keine Angaben
M = Monat
J = Jahr

4.5. Photodokumentation

Die photographischen Abbildungen 1-31 auf den Seiten 30-42 zeigen Dubowitz-Patienten mit der charakteristischen Gesichtsmißbildung in verschiedenen Altersklassen.

- Abb. 1,2a,2b: Fallnr. 1, weiblicher Patient im Alter von 9 Monaten. (Dubowitz, 1965)
- Abb. 3a,b: Fallnr. 4, männlicher Patient im Alter von 5 Monaten. (Grosse et al., 1971)
- Abb. 4a,b: Fallnr. 5, weiblicher Patient im Alter von 3 1/2 Monaten. (Opitz et al., 1973)
- Abb. 5a,b: Fallnr. 39, männlicher Patient im Alter von 13 Monaten (Küster und Majewski, 1986)
- Abb. 6,7a,7b: Fallnr. 33, weiblicher Patient. (Fuhrmann und Nöll-Gröne, 1983)
- Abb. 8,9: Fallnr. 34, männlicher Patient. (Fuhrmann und Nöll-Gröne, 1983)
- Abb. 10a,b: Fallnr. 36, männlicher Patient im Alter von 2 Jahren. (Küster und Majewski, 1986)
- Abb. 11a,b: Fallnr. 30, männlicher Patient im Alter von 2 3/12 Jahren. (Stoll et al., 1980)
- Abb. 12a,b: Fallnr. 35, männlicher Patient im Alter von 3 Jahren. (Küster und Majewski, 1986)
- Abb. 13a,b: Fallnr. 12, männlicher Patient im Alter von 2 1/2 Jahren. (Majewski, 1973)
- Abb. 14a,b: Fallnr. 11, männlicher Patient im Alter von 12 Monaten. (Majewski, 1973)
- Abb. 15a,b: Dubowitz-Patient im Alter von 6 Monaten. (Winter, 1986)
- Abb. 16a,b: Dubowitz-Patient im Alter von 11 Jahren. (Winter, 1986)

- Abb. 17a,b: Dubowitz-Patient im Alter von 14 Monaten.
(Winter, 1986)
- Abb. 18a,b: Fallnr. 27, männlicher Patient im Alter von
4 1/2 Jahren. (Orrison et al., 1980)
- Abb. 19a,b: Fallnr. 38, weiblicher Patient im Alter von
17 Monaten. (Küster und Majewski, 1986)
- Abb. 20a,b: Fallnr. 2, männlicher Patient im Alter von
6 1/2 Jahren. (Grosse et al., 1971)
- Abb. 21a,b: Fallnr. 8, männlicher Patient im Alter von
6 1/2 Jahren. (Opitz et al., 1973)
- Abb. 22a,b: Fallnr. 28, weiblicher Patient im Alter von
3 1/2 Jahren. (Orrison et al., 1980)
- Abb. 23a,b: Fallnr. 3, weiblicher Patient im Alter von
4 Jahren. (Grosse et al., 1971)
- Abb. 24a,b: Fallnr. 25, männlicher Patient im Alter von
3 1/2 Jahren. (Orrison et al., 1980)
- Abb. 25a,b: Fallnr. 29, weiblicher Patient im Alter von
1 1/2 Jahren (Orrison et al., 1980)
- Abb. 26a,b: Fallnr. 24, weiblicher Patient im Alter von
10 1/2 Jahren. (Fryns et al., 1979)
- Abb. 27a,b: Fallnr. 1, weiblicher Patient im Alter von
5 Jahren. (Grosse et al., 1971)
- Abb. 28,29a,b: Fallnr. 41, weiblicher Patient im Alter von
1 1/2 Jahren. (Belohradsky et al., 1986)
- Abb. 30: Fallnr. 30, weiblicher Patient im Alter von
18 Jahren. (Moller und Gorlin, 1985)
- Abb. 31: Fallnr. 4, männlicher Patient im Alter von
14 Jahren. (Moller und Gorlin, 1985)



Abb. 1



Abb. 2a



Abb. 2b

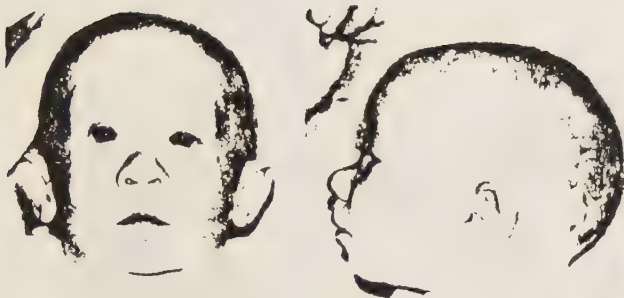


Abb. 3a u. 3b



Abb. 4a u. 4b

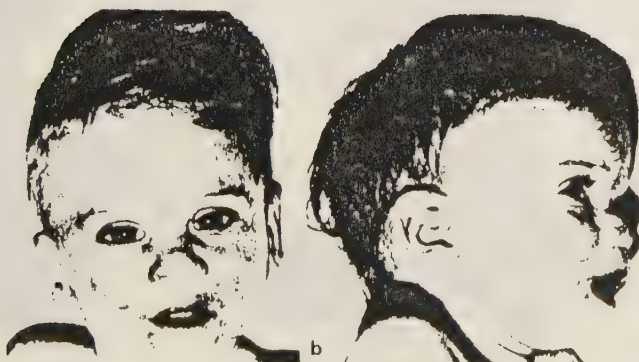


Abb. 5a u. 5b



Abb. 6



Abb. 7a u. 7b



Abb. 8



Abb. 9



Abb. 10a u. 10b



Abb. 11a u. 11b



Abb. 12a u. 12b



Abb. 13a u. 13b

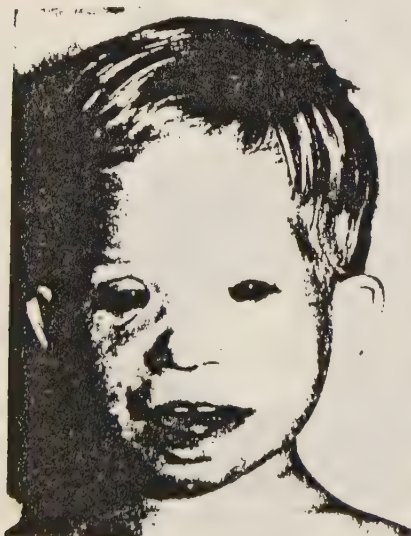


Abb. 14a u. 14b



Abb. 15a u. 15b

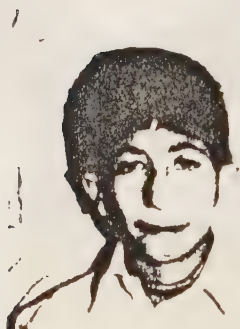


Abb. 16a u. 16b



Abb. 17a u. 17b

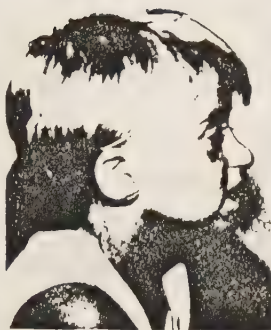


Abb. 18a u. 18b



Abb. 19a u. 19b

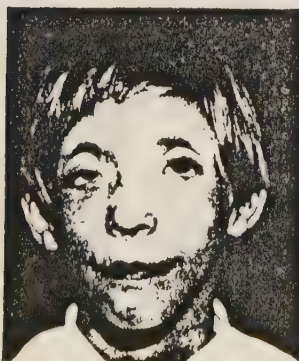


Abb. 20a u. 20b



Abb. 21a u. 21b



Abb. 22a u. 22b

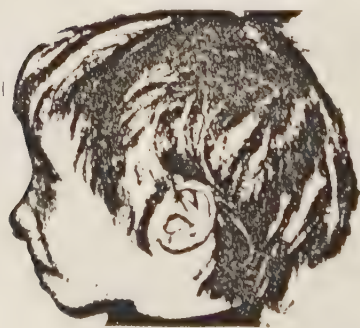


Abb. 23a u. 23b



Abb. 24a u. 24b

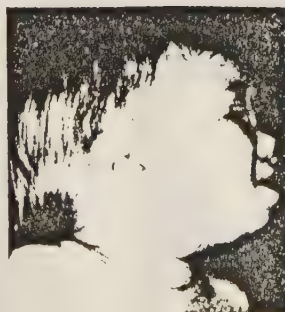


Abb. 25a u. 25b



Abb. 26a u. 26b



Abb. 27a u. 27b



Abb. 28

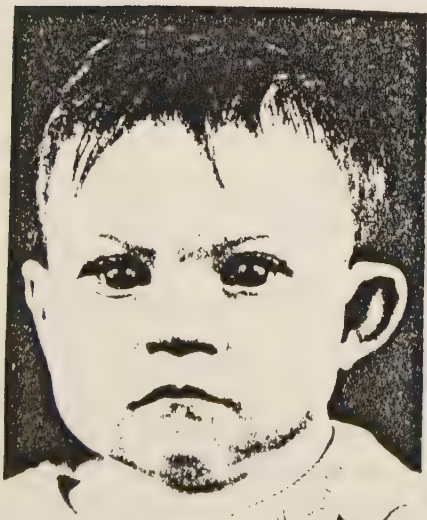


Abb. 29a u. 29b

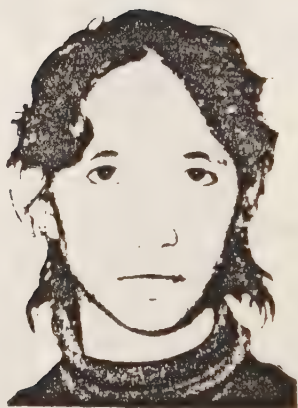


Abb. 30



Abb. 31

5. KLINIK

5.1. Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Der Verlauf von Schwangerschaft und Geburt ist in der Mehrzahl der Fälle unauffällig. In 26 Fällen wurden Aussagen über den Schwangerschaftsverlauf gemacht. Hiervon verliefen 21 Schwangerschaften ohne Komplikationen, 2 mal lag eine Hyperemesis gravidarum vor (Fallnr. 7,8), 2 mal Blutungen (Fallnr. 11,35) und in einem Fall eine EPH-Gestose (Fallnr. 38). Aus 30 Fallbeschreibungen lassen sich genauere Angaben über den Geburtsverlauf entnehmen. Die Geburt verlief in 27 Fällen normal, 3 mal war aus verschiedenen Gründen eine Sectio caesarea erforderlich.

Tabelle 2. Geburtsverläufe bei 30 Fällen von Dubowitz-Syndrom

	Zahl der Fälle	% von 30 Fällen
normal	27	90
Sectio	3	10

In 5 Fällen werden Angaben über Erkrankungen, toxische Exposition und Drogenabusus der Mutter vor oder während der Schwangerschaft gemacht: in jeweils einem Fall Hypothyreose

(Fallnr. 5), LSD-Abusus (Fallnr. 9), chronische Urogenitalinfektion (Fallnr. 11), Bleiexposition (Fallnr. 31) und Alkoholabusus (Fallnr. 39).

Angaben über das Alter der Eltern bei Geburt des Kindes werden in 26 Fällen gemacht. Davon sind 89% der Mütter und 58% der Väter zum Zeitpunkt der Geburt jünger als 30 Jahre (siehe Tabelle 3).

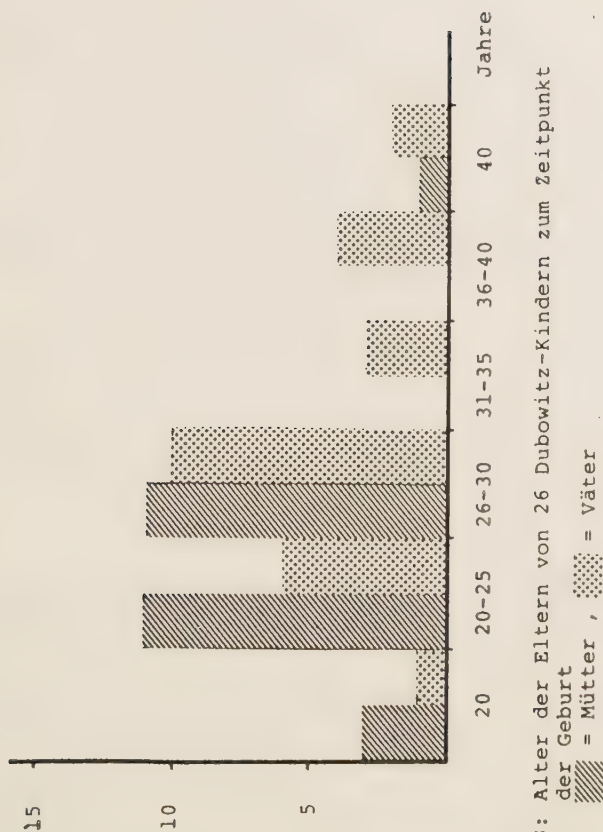


Tabelle 3: Alter der Eltern von 26 Dubowitz-Kindern zum Zeitpunkt der Geburt
 = Mütter , = Väter

Angaben zur Familienanamnese werden bei 20 Patienten gemacht. Dabei ist die Familienanamnese bei 16 Patienten unauffällig. In einer Familie besteht ein gehäuftes Vorkommen von Malignomen (Fallnr. 13), in einem anderen Fall familiäre Kleinwüchsigkeit mütterlicherseits (Fallnr. 34), und einmal eine Mikrocephalie der Großmutter mütterlicherseits (Fallnr. 24). Ein weiteres Kind (Fallnr. 31) zeigt in der väterlichen Familienanamnese bei der Tochter des Bruders: Hypertelorismus, Epikanthus, Polydaktylie, ekzematöse Hautveränderungen; und bei zwei Söhnen der Schwester: Mikrocephalie, Hypertelorismus, fehlenden Nasensattel, spärlichen Haarwuchs, Tiefstand der Ohrmuscheln, Hypoplasie des Unterkiefers, Minderwuchs und leichte mentale Retardierung.

Für die Geschlechtsverteilung ergibt sich ein Verhältnis von 24 weiblichen zu 17 männlichen Patienten.

Tabelle 4. Schwangerschaftsalter bei Geburt von 41 Dubowitz-Patienten

Schwangerschaftsalter	Zahl der Fälle	% von 41 Fällen
am Termin	25	61
frühgeboren ($\leq 37.$ SSW)	11	27
übertragen ($\geq 42.$ SSW)	5	12

Abk.: SSW = Schwangerschaftswoche

Tabelle 5. Geburtsgewicht in Relation zum Gestationsalter bei 41 Dubowitz-Patienten

Geburtsgewicht	Zahl der Fälle	% von 41 Fällen
hypotroph	29	71
eutroph	12	29
hypertroph	0	0

Anm.: hypotroph = Geburtsgewicht $\leq$ 3. Perzentile

hypertroph = Geburtsgewicht $\geq$ 97. Perzentile

Tabelle 6. Kopfumfang bei Geburt in Relation zum Gestationsalter bei 18 Dubowitz-Patienten

Kopfumfang	Zahl der Fälle	% von 18 Fällen
zu klein	14	78
normal	4	22
zu groß	0	0

Anm.: Kopfumfang zu klein = $\leq$ 3. Perzentile

Kopfumfang zu groß = $\geq$ 97. Perzentile

5.2. Dysmorphiezeichen

Die Gesichtsmißbildungen sind neben dem prä- und postnatalen Minderwuchs das auffälligste Symptom bei den Dubowitz-Patienten. Die faciale Dysmorphie tritt in unterschiedlicher Verteilung und Ausprägung bei allen erfaßten Patienten auf.

Tabelle 7. Häufigste Dysmorphiezeichen im Gesichts- und Mundbereich bei 41 Dubowitz-Patienten.

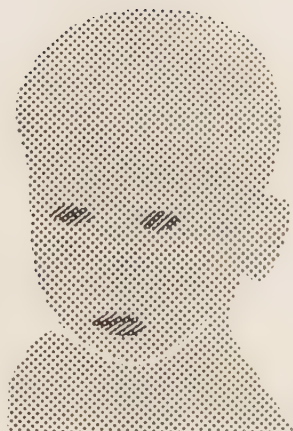
Art der Mißbildung	Fälle mit positiver Angabe zum Merkmal	Fälle mit negativer Angabe zum Merkmal	Fälle ohne Angabe zum Merkmal
Epikanthus	29	8	5
Mikrognathie	29	3	9
Retrogenie	20	5	16
dysplastische/ tiefsitzende Ohren	27	2	12
Lidptose Blepharophimose	20	5	16
Nasendysplasie	33	0	8
Gaumenspalte	10	16	15

Seltener werden beschrieben: Großer plumper Mund (8 Fälle), Gesichtsasymmetrie (2 Fälle), gespaltene Uvula (1 Fall), Mikrostomie (1 Fall), Augenhintergrundveränderungen (4 Fälle), ungleiche Pupillengröße und große Augen (1 Fall), hoher Gaumen (4 Fälle), volle Lippen (2 Fälle), Fehlen der lateralen Augenbrauen (8 Fälle) und ein beidseitiges Iriscolobom (1 Fall).

fliehende : 46%
Stirn

dysplastische/ : 67%
tiefsitzende
Ohren

großer plumper : 20%
Mund



Epikanthus : 71%

Ptoxis : 46%
Blepharophimosis

Nasen- : 80%
Dysplasie

Mikrognathie : 71%

Retrogenie : 49%

Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Gesichtsmißbildungen
bezogen auf die Gesamtzahl von 41 Dubowitz-
Patienten

5.3. Begleitmißbildungen

Relativ häufig finden sich beim Dubowitz-Syndrom Begleitmißbildungen, die hauptsächlich den Extremitäten- und Genitalbereich betreffen.

Tabelle 8. Häufigste Begleitmißbildungen bei 41 Patienten mit Dubowitz-Syndrom

Art der Mißbildung	Fälle mit positiver Angabe zum Merkmal	Fälle mit negativer Angabe zum Merkmal	Fälle ohne Angabe zum Merkmal
Kryptorchismus	10	4	3
Brachy-Klino-daktylie 5. Finger	16	0	25
cutane Syndaktylie 2. und 3. Zehe	13	17	11
Fußdeformitäten Pes planus/ valgus	13	1	11

In geringerer Häufigkeit finden sich verschiedene andere Mißbildungen: Steißbeingrübchen (7 Fälle), Hypospadie (4 Fälle), Gelenküberstreckbarkeit (3 Fälle), sacraler Defekt (2 Fälle), Coxa valga (2 Fälle), Rectusdiastase (3 Fälle), Hüftgelenkdysplasie (2 Fälle), bilaterale Inguinalhernie (2 Fälle) und in jeweils einem Fall: Genua valga, Spina bifida, vesico-ureteraler Reflux, Penisdeformität, Bänderschlaffheit, thorakolumbale Skoliose, Coarctation der Aorta, offener Ductus Botalli, lumbale Meningomyelozele. Bei einem Fall treten eine Arteria lusoria, rechts absteigende Aorta, Abnormitäten der Koronararterien und ein Ventrikelseptumdefekt gemeinsam auf.

Brachy-Klino- : 39%
daktylie des
5. Fingers

Sacral- : 17%
grübchen

cutane Syn- : 32%
daktylie der
2.u.3. Zehe



faciale : 100%
Dysmorphie

Kryptorchismus : 59%

Hypospadie : 24%

Fußmißbildungen : 32%

Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der häufigsten Mißbildungen bezogen auf die Gesamtzahl von 41 Dubowitz-Patienten

5.4. Klinische Befunde

Häufig beschriebene klinische Befunde bei den Dubowitz-Patienten sind ekzematöse Hautveränderungen, dünne Haare, spärlicher Haarwuchs, eine hohe schrille Stimme und gehäufte bzw. chronische Infektionen.

Tabelle 9. Häufige klinische Befunde bei 41 Dubowitz-Patienten

klinische Befunde	Fälle mit positiver Angabe zum Merkmal	Fälle mit negativer Angabe zum Merkmal	Fälle ohne Angabe zum Merkmal
Ekzem im Gesicht	21	14	6
Ekzem an Gelenkbeugeseiten und/oder Stamm	10	15	16
Haare dünn und/oder spärlicher Haarwuchs	29	4	8
Stimme hoch und schrill	22	11	8
Erbrechen und Diarrhoe im frühen Säuglingsalter	11	12	18
Infektionen häufig und/oder chronisch	17	12	12
maligne Erkrankungen	5	15	21

Einige Autoren geben die Lokalisation der Infektionen genauer an. Dabei sind 8 mal die oberen Luftwege, 8 mal Lunge und Bronchen, 5 mal das Mittelohr, 3 mal der Urogenitaltrakt und 1 mal die Tränendrüse betroffen.

Unter den aufgeführten hämatologischen und onkologischen Erkrankungen finden sich in 2 Fällen eine aplastische Anämie (Fallnr. 10,34) und in jeweils einem Fall ein malignes Lymphom (Fallnr. 14), ein Neuroblastom (Fallnr. 13) und eine akute lymphatische Leukämie (Fallnr. 7).

Außer den oben genannten klinischen Befunden werden in geringerer Häufigkeit und ohne weitere Ausführungen angegeben: Verstärkte Photosensibilität (Fallnr. 1,8,31), Enuresis (Fallnr. 8), Hypothyreose (Fallnr. 8) Croup-Syndrom (Fallnr. 10), Pseudocroup (Fallnr. 11), Leukopenie mit Knochenmarkhyperplasie (Fallnr. 9), hemiplegische Migräne (Fallnr. 24), Hyperkeratose der Handinnenflächen (Fallnr. 25), Asthma bronchiale (Fallnr. 26), systolisches Herzgeräusch (Fallnr. 27,37,40), stridoröse Atmung (Fallnr. 41) und Epilepsie vom Grand-mal-Typ (Fallnr. 36).

5.5. Entwicklung und Neurologie

5.5.1. Entwicklung

Der postnatale Minderwuchs und die Mikrocephalie gehören bei den Dubowitz-Patienten zu den auffälligsten Merkmalen. Im Rahmen der Entwicklungsverzögerung wird in größerer Anzahl auch über eine mentale Retardierung berichtet. In einer psychologischen Untersuchung an 10 Patienten wurden verschiedene Grade mentaler Retardierung beobachtet. Normale bis grenzwertig erniedrigte intellektuelle Leistungsfähigkeit fand sich bei 6 Patienten. Bei 2 Kindern wurde eine leichte, bei einem weiteren Patienten eine mäßige, und in einem Fall eine schwere mentale Retardierung festgestellt.

Tabelle 10. Häufigkeit der Entwicklungsverzögerung bei 41 Patienten mit Dubowitz-Syndrom

Parameter der Entwicklung	Fälle mit positiver Angabe zum Merkmal	Fälle mit negativer Angabe zum Merkmal	Fälle ohne Angabe zum Merkmal
Minderwuchs postnatal	36	5	0
Mikrocephalie postnatal	39	2	0
Knochenalter retardiert	20	7	14
Sprachentwicklung verzögert	15	12	14
statomotorische Retardierung	14	10	17
mentale Retardierung	22	9	10

Ein verzögerter Fontanellenschluß und eine verzögerte Zahnentwicklung wird in jeweils 7 Fällen beschrieben.

5.5.2. Neurologie

Eine komplette neurologische Untersuchung wird bei 8 Patienten durchgeführt. Hiervon weisen 7 neurologische Untersuchungen keinen pathologischen Befund auf, bei einem Patienten wird eine Reflexabschwächung festgestellt.

Als pathologische neurologische Einzelbefunde werden 2 Fälle mit Muskeltonusniedrigung, verbunden mit Verminderung der groben Kraft, und 4 Fälle mit Sensibilitätsverminderung angegeben.

Über eine Hyperaktivität wird bei den 41 Dubowitz-Patienten 22 mal berichtet.

Von 10 Patienten liegt eine EEG-Untersuchung vor. 8 mal findet sich hierbei ein Normalbefund, 2 EEG-Untersuchungen weisen einen pathologischen Befund auf. Im einen Fall stellt sich eine bioccipitale Dysrhythmie Grad II, im anderen eine diffuse Verlangsamung über der rechten Hemisphäre. Die bei einem Patienten durchgeführte EMG-Untersuchung ergibt einen Normalbefund.

5.6. Laboruntersuchungen

5.6.1. Chromosomenanalyse

Chromosomenanalysen wurden bei 25 Patienten durchgeführt und erbrachten in allen Fällen ein normales Karyogramm. Untersuchungen auf Chromosomenbrüchigkeit wurden bei 3 Patienten vorgenommen und lagen jeweils im Normalbereich.

5.6.2. Immunologische Untersuchungen

Die Bestimmung der Immunglobuline im Serum wurde bei 11 Patienten mit Dubowitz-Syndrom vorgenommen.

Hiervon weisen 4 Patienten einen Immunglobulinspiegel im Normalbereich auf. Bei 4 Patienten zeigte sich eine Erniedrigung der Gammaglobuline insgesamt (Fallnr. 13,33,34,41), wobei in einem Fall gleichzeitig ein kompletter IgA-Mangel besteht (Fallnr. 41). In 2 Fällen besteht eine IgA-Vermin- derung bei normalem IgG- und IgM-Spiegel (Fallnr. 11,12). Im letzten Fall (Fallnr. 14) besteht die Immunglobulinkonstel- lation aus einem kompletten IgA-Mangel bei normwertigen IgG- und IgM-Spiegeln.

Damit weisen 64% der immunologisch untersuchten Dubowitz- Patienten eine Immundefizienz auf.

Tabelle 11. Ergebnisse der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline im Serum von 11 Patienten mit Dubowitz-Syndrom

	IgG	IgM	IgA
Fallnummer 7	n	n	n
Fallnummer 10	n	n	n
Fallnummer 11	n	n	↓
Fallnummer 12	n	n	↓
Fallnummer 13	↓	↓	↓
Fallnummer 14	n	n	(-)
Fallnummer 15	n	n	n
Fallnummer 30	n	n	n
Fallnummer 33	↓	↓	↓
Fallnummer 34	↓	↓	↓
Fallnummer 41	n	↓	(-)

Abk.: ↓ = erniedrigt, (-) = nicht nachweisbar

Tabelle 12. Ergebnisse der Immunglobulinbestimmung im Serum bei 11 Dubowitz-Patienten, bezogen auf die altersabhängigen Normalwerte

Immunglobulin- spiegel im Serum	Imm- globuline	IgG	IgM	IgA
normal	7 (64%)	7 (64%)	7 (64%)	4 (36%)
vermindert	4 (36%)	4 (36%)	4 (36%)	5 (46%)
nicht nachweisbar	0	0	0	2 (18%)

Anm: Die Zahlen in Klammern geben die Häufigkeit der zu den Immunglobulinen und Ig-Klassen gemachten Angaben wieder.

Spezielle weitere immunologische Untersuchungen sind erstmals im Rahmen dieser Arbeit bei zwei Patienten durchgeführt worden (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13. Ergebnisse der erweiterten immunologischen Diagnostik von zwei Patienten mit Dubowitz-Syndrom

	Patient 1 (Fallnr. 33)	Patient 2 (Fallnr. 41)
T-Lymphozyten quantitativ (im peripheren Blut) Differenzierungs-antigene nachgewiesen mit monoklo- nalen Antikörpern		
- reife T-Lymphozyten (OKT3)	55%, d.h. grenz- wertig erniedrigt normal: $70 \pm 10\%$	77%, d.h. normal normal: $70 \pm 10\%$
- Helfer T-Lymphozyten (OKT4)	28%, d.h. ernied- rigt. normal: $50 \pm 15\%$	44%, d.h. normal normal: $50 \pm 15\%$
- Suppressor T-Lymphozyten (OKT8)	17%, d.h. normal normal: $20 \pm 9\%$	16%, d.h. normal normal: $20 \pm 9\%$
- Mono-, Granulozyten, myeloische Vorläufer- zellen, Natürliche Killer-Zellen (M522)	19%, d.h. normal normal: $35 \pm 10\%$	28%, d.h. normal normal: $35 \pm 10\%$
- Ia-Antigene auf B-Lym- phozyten, Monozyten, aktiv. T-Lymphozyten (HLA-Or)	18%, d.h. normal normal: $12 \pm 6\%$	10%, d.h. normal normal: $12 \pm 6\%$
- Natürliche Killer-Zellen (VEP13)	23%, d.h. normal normal: $15 \pm 8\%$	9%, d.h. normal normal: $15 \pm 8\%$

Tabelle 13: (Fortsetzung)

	Patient 1 (Fallnr. 33)	Patient 2 (Fallnr. 41)
B-Lymphozyten quantitativ (im peripheren Blut)		
- reife B-Lymphozyten (B1)	22%, d.h. hoch- normal normal: $9 \pm 5\%$	9%, d.h. normal normal: $9 \pm 5\%$
Aktivität der natürlichen Killer-Zellen in vitro gegen zwei Tumor- zell-Linien (K562, PDE _{B1})	normal	normal
Stimulierbarkeit der T- und B-Lymphozyten mit Mitogenen und Antigenen in vitro (PHA 6,25; PHA 25, PHA 50, Con A 31, PWM 500)	normal	normal

5.6.3. Sonstige Laboruntersuchungen

Im folgenden Abschnitt werden nur die Labordaten aufgeführt, die vor dem Auftreten und vor der Behandlung von Zweiterkrankungen ermittelt wurden.

Eine Untersuchung des roten Blutbildes wurde von 21 Dubowitz-Patienten mitgeteilt. Als Ergebnis wird in 5 Fällen eine Anämie, in den restlichen 16 Fällen ein normaler Befund festgestellt. Für das Vorkommen einer Anämie ergibt sich aus dieser Fallstudie eine Häufigkeit von 25%.

Aussagen über das weiße Blutbild finden sich in 19 Fallbeschreibungen, alle Befunde liegen innerhalb des Normalbereiches.

Auch die bei 19 Patienten durchgeführte Bestimmung klinisch-chemischer Parameter ergibt in allen Fällen einen normalen Befund (z.B. Serumelektrolyte, GOT, GPT, LDH, Kreatinin, Bilirubin, alkalische Phosphatase).

Angaben über endokrinologische Untersuchungen liegen in 11 Fällen vor, wobei die Autoren meist nicht genau angeben, welche Einzelanalysen erstellt wurden. 7 mal wird der Hormonstatus als unauffällig beschrieben. Als von der Norm abweichende Befunde wird bei zwei Patienten ein fehlender STH-Anstieg nach Insulinstimulation genannt und bei einem Patienten ein erniedrigter T4-Wert (Fallnr. 7,8).

5.7. Krankheitsverlauf

Angaben über den Zeitpunkt der Diagnosestellung sind in 25 Falldarstellungen zu finden. Demnach erfolgte die Diagnosestellung in 75% (18 Fälle) der angegebenen Fälle vor der Vollendung des ersten Lebensjahres.

Die Verlaufsbeobachtung, berechnet von der Geburt bis zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung, erstreckt sich bei den Dubowitz-Patienten im Durchschnitt auf $5 \frac{8}{12}$ Jahre ($\bar{x}=5,66$

Jahre; n=41). Der längste Beobachtungszeitraum erstreckt sich über 18 Jahre (siehe Abbildung 2).



Abbildung 2 : Alter von 41 Dubowitz-Patienten zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung

Von den 41 in die Fallstudie aufgenommenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Publikation 35 am Leben, ein Patient war an einem Pseudocroup und 5 Patienten an verschiedenen malignen Erkrankungen verstorben (Tabelle 15).

Tabelle 14. Anzahl der lebenden und verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt der Publikation, bezogen auf 41 Dubowitz-Patienten

zum Zeitpunkt der Publikation	Zahl der Fälle	% von 41 Fällen
am Leben	35	85 %
verstorben	6	15 %

Tabelle 15. Todesursache und Sterbealter von 6 Patienten mit Dubowitz-Syndrom

Todesursachen	Zahl der Fälle	Alter zum Zeitpunkt des Todes
aplastische Anämie	2	10 J; (-)
akute lymphatische Leukämie	1	6 1/2 J
Neuroblastom	1	3 J
malignes Lymphom	1	6 1/2 J
Pseudocroup	1	5 J

Abk.: (-) = keine Angaben J = Jahre

6. GENETIK

Die Ätiologie des Dubowitz-Syndroms ist bisher unbekannt. Einige Beobachtungen sprechen für einen autosomal rezessiven Vererbungsmodus, der schon von Dubowitz vermutet wurde, da die verstorbene jüngere Schwester seiner ersten Patientin ein ähnliches klinisches Bild aufwies und die Eltern gesund waren (Dubowitz, 1965).

Grosse et al. sowie Opitz et al. und Wilroy et al. halten den autosomal rezessiven Erbgang des Dubowitz-Syndroms für wahrscheinlich. Als Begründung werden genannt: häufiges Auftreten bei Geschwistern, die in allen Fällen gesunden Eltern und das gleichhäufige Vorkommen bei Jungen und Mädchen (Grosse et al., 1971; Opitz et al., 1973; Wilroy et al., 1978).

Auch Orrison und Mitarbeiter sehen bei ihren Patienten keine Anzeichen, die der autosomal rezessiven Vererbung entgegenstünden (Orrison et al., 1980).

Moller und Gorlin sprechen sogar von sicher autosomal rezessiver Vererbung des Dubowitz-Syndroms (Moller und Gorlin, 1985).

Küster und Majewski kommen im Rahmen einer 38 Patienten umfassenden Übersichtsarbeit zu dem Ergebnis, daß folgende Tatsachen die Annahme eines autosomal rezessiven Erbganges unterstützen: die bei den Dubowitz-Patienten anzutreffende Geschlechtsverteilung von nahezu 1:1, der Anteil von fünf betroffenen Geschwisterpaaren und einem Paar monozygoter Zwillinge, die ausnahmslos gesunden Eltern und ein Fall von Blutsverwandtschaft der Eltern (Küster und Majewski, 1986).

7. IMMUNOLOGIE

Immunologische Untersuchungen sind nur bei 25% der Dubowitz-Patienten vorgenommen worden; deshalb sind keine sicheren Angaben über das Vorkommen von Immundefizienzen beim Dubowitz-Syndrom möglich. Auch über die Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens von Infektionen und Malignomen bei bestehendem Immunglobulinmangel ist keine abschließende Beurteilung möglich, da Immunglobulinbestimmungen nicht in allen Fällen von Infektions- und Malignomassoziation durchgeführt wurden.

7.1. Befunde

64% der Dubowitz-Patienten, bei denen eine Immunglobulinbestimmung durchgeführt wurde, weisen einen Immunglobulinmangel auf. Hiervon findet sich in 36% ein erniedrigter Spiegel aller Immunglobulinklassen, in 10% eine Verminderung der IgM- und IgG-Klassen und in 18% ein kompletter selektiver IgA-Mangel (Tabelle 11). Weiterführende immunologische Untersuchungen, wie sie üblicherweise bei Verdacht auf das Vorliegen eines Immundefektes durchgeführt werden, d.h. unter Einbeziehung quantitativer und funktioneller Parameter des T- und B-Zell-Systems der Monozyten, der Granulozyten und des Komplements fehlen zum Dubowitz-Syndrom noch ganz.

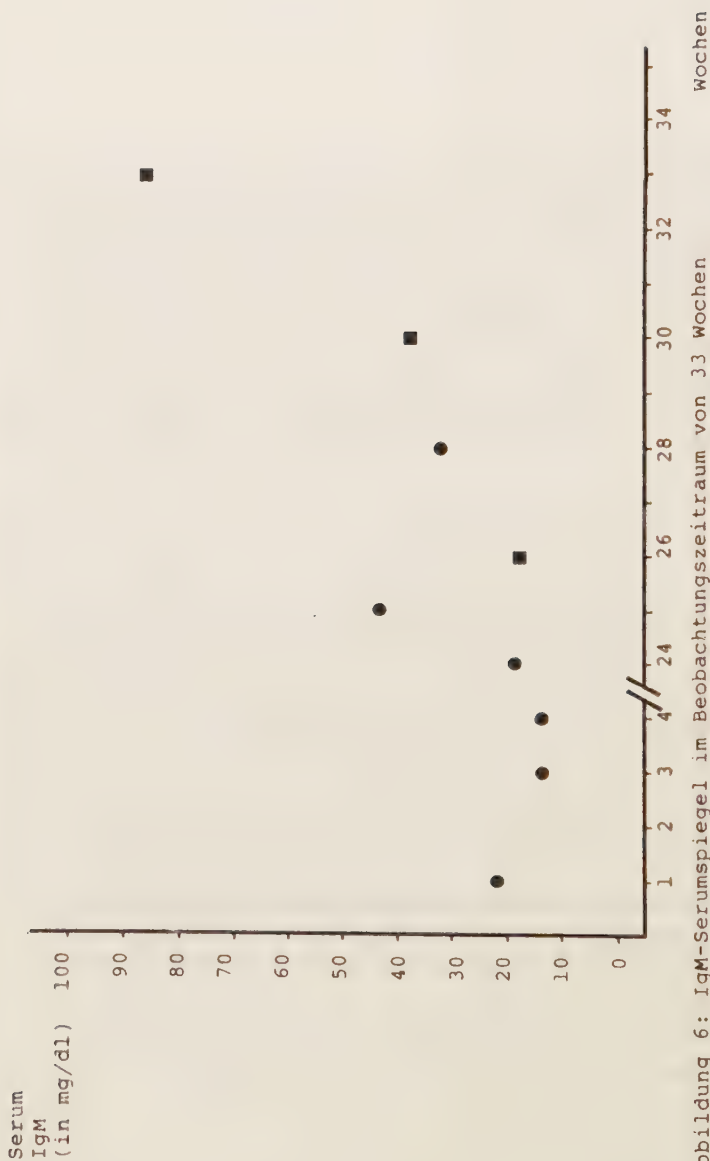


Abbildung 6: IgM-Serumspiegel im Beobachtungszeitraum von 33 Wochen zeitweise unter Immunglobulinsubstitution. 1-jähr. Mädchen (Normalwerte für Serum-IgM auf das Alter der Patientin bezogen liegen zwischen 36 und 190 mg/dl)

Serum
IgA
(in mg/dl)

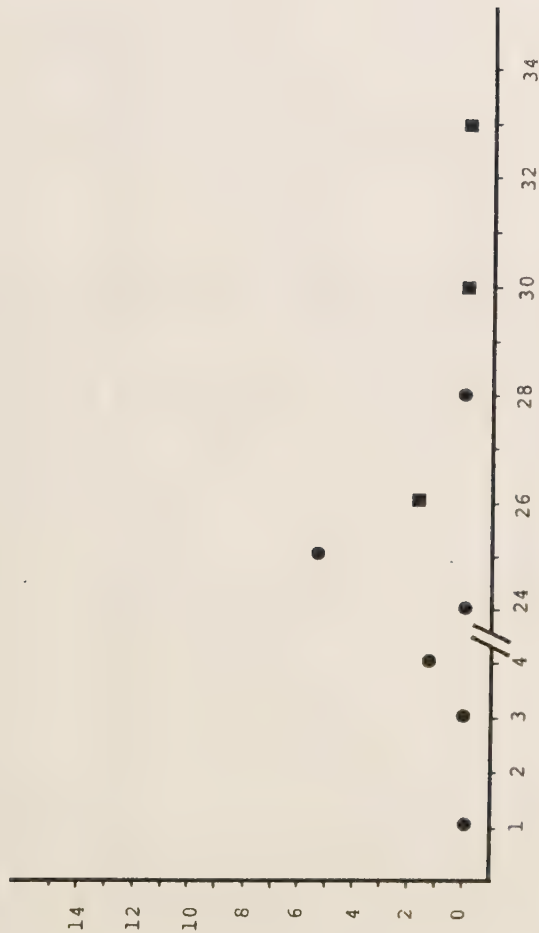


Abbildung 4: IgA-Serumspiegel im Beobachtungszeitraum von 33 Wochen zeitweise unter Immunglobulinsubstitution. 1 jähr. Mädchen (Normalwerte für Serum-IgA auf das Alter der Patientin bezogen liegen zwischen 16 und 134 mg/dl, ein IgA-Serumwert unter 5 mg/dl wird als IgA-Mangel definiert)

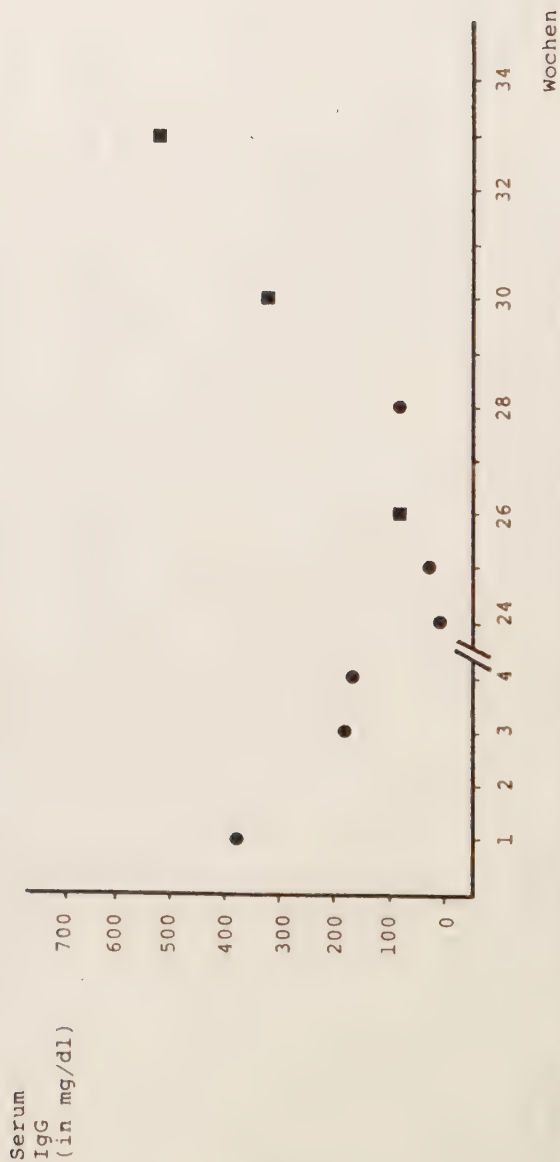


Abbildung 5: IgG-Serumspiegel im Beobachtungszeitraum von 33 Wochen zeitweise unter Immunglobulinsubstitution. 1-jähr. Mädchen (Normalwerte für Serum-IgG auf das Alter der Patientin bezogen liegen zwischen 340 und 1260 mg/dl)

7.2. Infektionen und Immunglobulinmangel

In 17 Fallbeschreibungen werden Angaben über Infektionen gemacht, jedoch sind nur in 6 Fällen (35%) auch die Immunglobulinspiegel bestimmt worden.

Aus Tabelle 16 ist zu entnehmen, daß 83% (5 Fälle) der immunologisch untersuchten Patienten, bei denen Infektionen beschrieben wurden, einen Immunglobulinmangel aufweisen. Bei 17% (1 Fall) der oben genannten Patienten ist der Immunglobulinspiegel normal.

Tabelle 16. Häufigkeit von Immunglobulinmangel bei 17 Dubowitz-Patienten mit Infektionen

Immunglobuline im Serum bei Patienten mit Infektionen	Zahl der Fälle	% von 17 Fällen
erniedrigt	5	25 %
normal	1	6 %
keine Angaben	11	65 %

7.3. Malignome und Immunglobulinmangel

In allen Fallbeschreibungen mit Malignomvorkommen sind die Immunglobuline bestimmt worden.

Bei 60 % dieser Patienten (Fallnr. 13,14,34) wird ein Immunglobulinmangel, bei 40 % (Fallnr. 7,10) ein normaler Spiegel gefunden.

Von den drei Dubowitz-Patienten mit Immundefizienz und Malignom zeigen zwei Patienten eine Erniedrigung aller Immunglobulinklassen (Fallnr. 13,34) und einer einen kompletten selektiven IgA-Mangel (Fallnr. 14).

Tabelle 17: Häufigkeit von Immunglobulinmangel bei 5 Dubowitz-Patienten mit Malignomen

Immunglobuline im Serum bei Patienten mit Malignomen	Zahl der Fälle	% von 5 Fällen
erniedrigt	3	60 %
normal	2	40 %

8. THERAPIE UND GENETISCHE BERATUNG

8.1. Therapie

Die Therapiemöglichkeiten sind beim Dubowitz-Syndrom hauptsächlich auf die symptomatische Behandlung von Zweiterkrankungen beschränkt. Selten wird eine chirurgische Korrektur von Begleitmißbildungen vorgenommen. Nachfolgend sind die häufigsten therapeutischen Maßnahmen aufgeführt.

Internistisch-konservativ

- antibiotische Therapie von Infektionen
- Cortison-Externa bei ekzematösen Hautveränderungen
- Lichtschutzsalben gegen erhöhte Photosensibilität
- Immunglobulinsubstitution bei Immunglobulinmangel
- chemotherapeutische Behandlung von Malignomen
- Anwendung von Strahlentherapie bei malignen Erkrankungen
- Eisensubstitution bei Anämie
- Methylphenidat bei hyperkinetischer Verhaltensstörung

Chirurgisch

- chirurgische Korrektur einer Meningomyelozele
- operative Behandlung einer Inguinalhernie
- chirurgische Korrektur einer Coarctation der Aorta

Unterstützende Verfahren

- krankengymnastische Übungen
- Maßnahmen zur Förderung der Sprachentwicklung
- Besuch von Sonderschulen

8.2. Genetische Beratung

Bei der genetischen Beratung muß auf das Wiederholungsrisiko von 25% bei Geschwistern hingewiesen werden, da eine sichere pränatale Diagnose aufgrund des Fehlens hierfür geeigneter Parameter bisher nicht möglich ist.

Wertvolle Hinweise können aus der pränatalen sonographischen Untersuchung in Bezug auf Minderwuchs und Mikrocephalie gewonnen werden.

9. PROGNOSE

Bei der Beurteilung der Prognose muß der immer noch relativ kurze Beobachtungszeitraum bei den Dubowitz-Patienten berücksichtigt werden. Der Zeitraum der Verlaufsbeobachtung erstreckt sich, vom Geburtszeitpunkt an errechnet, auf durchschnittlich $5 \frac{8}{12}$ Jahre. Der längste Beobachtungszeitraum beträgt 18 Jahre. Zum Zeitpunkt der Publikation waren 85% der Patienten am Leben und 15% verstorben. Die Haupttodesursache sind mit 5 Fällen maligne Erkrankungen (Tabelle 15).

Die quoad vitam Prognose ist, soweit bisher zu beurteilen, hauptsächlich von dem Auftreten von Malignomen abhängig.

10. DIFFERENTIALDIAGNOSE

Die differentialdiagnostische Abgrenzung des Dubowitz-Syndroms muß in erster Linie gegenüber dem embryofetalen Alkoholsyndrom und dem Bloom-Syndrom erfolgen.

Auch die immunologischen Befunde müssen in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden. Da das klinische Erscheinungsbild beim Dubowitz-Syndrom für die Diagnose und Differentialdiagnose entscheidend ist, sind die immunologischen Befunde im Regelfall von untergeordneter Bedeutung. In Zweifelsfällen mit uncharakteristischer klinischer Ausprägung können die immunologischen Befunde einen höheren Stellenwert erhalten.

10.1. Embryofetales Alkoholsyndrom (=EA)

Das EA ist dem Dubowitz-Syndrom bezüglich vieler Symptome sehr ähnlich. Dazu gehören folgende Merkmale: ausgeprägter prä- und postnataler Minderwuchs, mentale Retardierung, Mikrocephalie, Hyperaktivität, kurze Lidspalten und seltener Retrogenie, Epikanthus, dysplastische Ohren, Klinodaktylie der Kleinfinger, Steißbeingrübchen, Muskelhypotonie und Infektanfälligkeit (Leiber und Olbrich, 1981).

Nach Majewski ist das Dubowitz-Syndrom bezüglich vieler Symptome dem EA so ähnlich, daß eine Differentialdiagnose nur aufgrund der mütterlichen Alkoholanamnese möglich ist. Herzfehler gehören jedoch nicht zum Erscheinungsbild des Dubowitz-Syndroms. Der Mund ist breiter als beim EA, die Lippen sind nicht so schmal. Ein Ekzem und eine cutane Syndaktylie der zweiten und dritten Zehen sind nicht typisch

für das EA (Majewski, 1979).

Opitz und Mitarbeiter sowie Borkenstein und Falk weisen auch auf die hohe Inzidenz von Herzfehlern, das Fehlen von Ekzemen und die Alkoholanamnese beim EA hin und bezeichnen darüberhinaus die palmaren Handfurchen und das Fehlen einer Ptose als hilfreich für die Diagnose des EA (Opitz et al., 1973; Borkenstein und Falk, 1978).

10.2. Bloom-Syndrom

Die Gemeinsamkeiten des Dubowitz-Syndroms mit dem Bloom-Syndrom bestehen in prä- und postnatalem Minderwuchs, Hautveränderungen im Gesicht, Mikrognathie, verstärkter Photosensibilität, gehäuften Infektionen, Disposition zur Entwicklung maligner Tumore und Immunglobulinmangel (Leiber und Olbrich, 1981). Das Immunglobulinmuster verhält sich bei den Patienten mit Bloom-Syndrom unterschiedlich, jedoch läßt sich eine Erniedrigung des IgA regelmäßig und des IgM in der Mehrzahl der Fälle nachweisen (Rodermund und Hausmann, 1978).

Nach Majewski und Borkenstein und Falk ist das schmetterlingsförmige telangiektatische Erythem beim Bloom-Syndrom das wichtigste klinische Unterscheidungsmerkmal gegenüber dem Dubowitz-Syndrom (Majewski, 1975; Borkenstein und Falk, 1978).

Majewski betont weiterhin, daß neben den Hautveränderungen folgende Unterschiede bestehen: Trotz Mikrocephalie seien die meisten Kinder mit Bloom-Syndrom normal intelligent, außerdem besteht eine abnorme Chromosomenbrüchigkeit, die beim Dubowitz-Syndrom bisher nicht nachgewiesen wurde. Zudem seien Begleitmißbildungen nicht typisch für das Bloom-Syndrom (Majewski, 1979).

Tabelle 18. Gegenüberstellung der differentialdiagnostisch wichtigen Merkmale von Dubowitz-Syndrom, Embryofetalem Alkoholsyndrom und Bloom-Syndrom

	Dubowitz-Syndrom	Bloom-Syndrom	Embryofetales Alkoholsyndrom
Alkoholanamnese der Mutter	(2%)		+
prä- und post-nataler Minderwuchs	+ (87%)	+	+
Mikrocephalie	+ (95%)	+	
Gesichts-Dysmorphie	+ (100%)	+	+
Begleitmißbildungen	+ (73%)		+
Hautmanifestation im Gesicht	Ekzem (51%)	Erythem	
Photosensibilität	(7%)	+	
Hyperaktivität	+ (54%)		+
Mentale Retardierung	+ (54%)		+
Herzfehler	(7%)		+
gehäuftes Malignomvorkommen	+ (12%)	+	
rezidivierende Infektionen	+ (41%)	+	+
Immunglobulinmangel	+ (17%)	+	

Anm.: Die Angaben in Klammern beziehen sich auf die Häufigkeit in Prozent, bezogen auf die Gesamtzahl von 41 Dubowitz-Patienten.

10.3. Weitere differentialdiagnostische Überlegungen

Das Silver-Russel-Syndrom hat differentialdiagnostisch in Bezug auf den pränatalen Minderwuchs Bedeutung. Die typischen Merkmale neben dem Minderwuchs sind relative Makrocephalie, dreieckige Gesichtsform mit breiter Stirn und spitzem Kinn, Genitalanomalien, Café-au-lait-Flecken und Klino-daktylie der 5. Finger (Majewski, 1984). Das Silver-Russel-Syndrom läßt sich durch die relative Makrocephalie leicht vom Dubowitz-Syndrom unterscheiden (Majewski et al., 1975; Borkenstein und Falk, 1978).

Seemanova und Mitarbeiter berichten über ein neues autosomal rezessives Krankheitsbild, gekennzeichnet durch Mikrocephalie, Gesichtsdysmorphie, einen Immundefekt, rezidivierende Infektionen und das erhöhte Risiko von malignen lymphoretikulären Erkrankungen (Seemanova et al., 1985). Die Abgrenzung ist gegenüber dem Dubowitz-Syndrom durch das Fehlen der typischen Gesichtsdysmorphie, des Minderwuchses, der Begleitmißbildungen, der Hyperaktivität und der mentalen Retardierung gegeben.

Bei den differentialdiagnostischen Überlegungen müssen einige primäre Immundefektsyndrome einbezogen werden, die mit dem gehäuften Auftreten maligner Erkrankungen assoziiert sind.

Bei der transitorischen Hypogammaglobulinämie sind in der Regel die IgM- und IgA-Spiegel altersbezogen normal, lediglich der IgG-Spiegel ist vermindert. Zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr erreichen praktisch alle Patienten altersentsprechende Normalwerte im Serum. Eine erhöhte Malignominzidenz ist nicht beschrieben.

Die Bruton'sche Agammaglobulinämie (infantile geschlechtsge-

bundene Agammaglobulinämie) ist durch das Fehlen aller Immunglobulin-Klassen und der reifen B-Zellen charakterisiert. Meist nach dem 6. Lebensmonat bestimmen schwere chronisch-rezidivierende Infektionen das klinische Bild. Das X-chromosomal rezessiv vererbte Leiden betrifft ausschließlich Jungen (Belohradsky, 1986). Für die Bruton'sche Agammaglobulinämie wird ein erhöhtes Malignomvorkommen berichtet, wobei akute Leukämien den größten Anteil ausmachen (Lynch et al., 1977; Miller, 1966).

Die sehr seltene autosomal-rezessiv vererbte Agammaglobulinämie zeichnet sich durch das Fehlen von Immunglobulinen aller Klassen sowie fehlende Plasma- und B-Zellen aus. Auch hier stehen rezidivierende Infektionen im Vordergrund (Belohradsky, 1986).

Der selektive IgA-Mangel ist der häufigste primäre Immundefekt. Autosomal-rezessive und autosomal-dominante Vererbung sowie sporadisches Vorkommen sind beschrieben worden. Klinisch werden Infektionen, Atopie, gastrointestinale Symptome, Autoimmunkrankheiten und Neoplasien im Zusammenhang mit dem selektiven IgA-Mangel beschrieben (Hanson et al., 1983; Kersey et al., 1973).

11. DISKUSSION

11.1. Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Beim Dubowitz-Syndrom wird von keinem der Autoren ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen Geburtsverlauf und/oder Schwangerschaftsanamnese gesehen. Zwar weisen einige Autoren auf mütterliche Erkrankungen während der Schwangerschaft hin, ohne jedoch einen kausalen Zusammenhang zu erkennen.

Hypothyreose, chronisch rezidivierende Urogenitalinfektionen, LSD-Abusus, Bleiexposition und Alkoholabusus werden von einigen Autoren anamnestisch erwähnt, jedoch nicht als ursächlich angesehen. Ebenso wenig können Rückschlüsse aus dem Alter der Patienteneltern und der Familienanamnese gezogen werden. Zwei Autorengruppen beschreiben Familien, in denen ähnliche Krankheitsbilder aufgetreten seien, ohne daß die Diagnose des Dubowitz-Syndroms gestellt wurde (Stoll et al., 1980; Walter, 1980).

Neben den 61% zum Termin geborenen Patienten werden 27% als frühgeboren und 12% als übertragen angegeben.

Charakteristisch für das Dubowitz-Syndrom sind die Angaben zu Gewicht und Kopfumfang bei der Geburt: erniedrigtes Geburtsgewicht ist bei 71% zu finden, bei 29% liegt das Geburtsgewicht oberhalb der 3. Perzentile, nur 8% der Kinder sind normalgewichtig. Eine Mikrocephalie weisen 78% der Patienten auf.

Shuper und Mitarbeiter bestätigen die Bedeutung des reduzierten Kopfumfangs und des Gewichts bei der Geburt für die Diagnosestellung, da sich beide im späteren Lebensalter normalisieren können (Shuper et al., 1986).

11.2. Klinik und Diagnose

11.2.1. Faciale Dysmorphie

Neben der intrauterinen Wachstumsverzögerung und der Mikrocephalie steht für die Mehrzahl der Autoren die faciale Dysmorphie als diagnostisches Merkmal im Vordergrund. Die in Verteilung und Ausprägung unterschiedlichen Gesichtsmißbildungen treten bei fast allen Patienten auf: Epikanthus, Mikrognathie, Retrogenie, dysplastische und/oder tiefsitzende Ohren, Ptose, Blepharophimose, fliehende Stirn, Nasendysplasie, Fehlen der lateralen Augenbrauen und großer, plumper Mund.

Für Küster und Majewski ist die sich daraus ergebende markante Physiognomie bei allen Patienten in ähnlicher Weise vorhanden. Sie ist jedoch nur dann von diagnostischem Wert, wenn pränataler Minderwuchs und Mikrocephalie zusätzlich vorhanden sind (Küster und Majewski, 1986).

Wichtig ist der Hinweis von Grosse und Mitarbeitern, daß keines der oben genannten Merkmale als pathognomisch oder obligat zu betrachten ist (Grosse et al., 1971)

Auch Stoll und Mitarbeiter stellen heraus, daß nicht das einzelne Merkmal als pathognomisch zu werten ist, sondern nur die Verbindung oder das gemeinsame Vorkommen von Merkmalen charakteristisch ist (Stoll et al., 1980).

Die facialen Dysmorphiezeichen liefern einen wesentlichen Beitrag zur Diagnose, obwohl sich einige im späteren Lebensalter verändern bzw. verlieren können (Shuper et al., 1986). Für Stoll und Mitarbeiter bleibt der Gesichtsausdruck typisch, während sich die Ausprägung der Dysmorphie abschwächen kann (Stoll et al., 1980).

11.2.2. Begleitmißbildungen

Relativ häufig finden sich beim Dubowitz-Syndrom Begleitmißbildungen, die hauptsächlich den Extremitäten- und Genitalbereich betreffen. Hierbei überwiegen Kryptorchismus, Brachy-Klinodaktylie des 5. Fingers, cutane Syndaktylie der 2. und 3. Zehen und Fußdeformitäten. In geringerer Häufigkeit werden Mißbildungen wie Steißbeingrübchen, Hypospadie, Rektusdiastase, Coxa valga, Hüftgelenksdysplasie, Inguinalhernie sowie Herz- und Gefäßmißbildungen beobachtet. Die diagnostische Bedeutung der aufgeführten Begleitmißbildungen ist jedoch wegen der geringen Inzidenz unerheblich.

Orrison et al. und Shuper et al. vermuten für die Herz- und Gefäßmißbildungen aufgrund der geringeren Häufigkeit, daß es sich um eine seltene Begleitmanifestation des Dubowitz-Syndroms handelt. Küster und Majewski vertreten ebenfalls die Auffassung, daß Herzfehler und andere innere Mißbildungen nicht syndrom-typisch sind (Orrison et al., 1980; Shuper et al., 1986; Küster und Majewski, 1986).

11.2.3. Klinische Befunde

Zu den zahlreichen klinischen Begleitbefunden zählen ekzematöse Hautveränderungen, dünnen Haare, spärlicher Haarwuchs, eine hohe und schrille Stimme sowie erhöhte Infektanfälligkeit. Im frühen Säuglingsalter werden in ca. 25% der Fälle Erbrechen und Diarrhoe beschrieben. Das Auftreten von malignen Erkrankungen ist in 5 von den 41 Fällen beobachtet worden.

Die Lokalisation der ekzematösen Hautveränderungen ist vorwiegend im Gesicht, seltener auch isoliert an Gelenkbeugeseiten und am Körperstamm zu finden. In wenigen Fällen ist das Ekzem mit erhöhter Photosensibilität verbunden. Das

Ekzem ist meist bereits bei Geburt vorhanden, verändert sich jedoch mit zunehmendem Alter (Shuper et al., 1986). Grosse et al. und Majewski et al. sahen bei ihren Patienten eine spontane Besserung im Alter von 1 1/2 bis 3 Jahren (Grosse et al., 1971; Majewski et al., 1975). Die Hautveränderungen können auch einen über viele Jahre andauernden chronischen Verlauf nehmen (Fryns et al., 1979). Von Bedeutung bei den klinischen Befunden sind die erhöhte Infektanfälligkeit und das erhöhte Malignomrisiko, da hierbei ein Zusammenhang mit den immunologischen Befunden bestehen könnte. Einschränkend muß hinzugefügt werden, daß eine gesteigerte Tumorzinzidenz ganz überwiegend mit T-Zell- oder kombinierten B-T-Zelldefekten beobachtet wird. Für das Dubowitz-Syndrom sind bisher nur B-Zelldefekte beschrieben worden, auf T-Zell-Defekte scheint noch nicht untersucht worden zu sein.

Häufige und/oder chronische Infektionen wurden in 17 Fällen beschrieben. Opitz und Mitarbeiter vermuten als Ursache hierfür eine Beeinträchtigung des Immunsystems (Opitz et al., 1973). In 6 dieser 17 Fälle wurden die Immunglobuline quantitativ bestimmt. In 83% der immunologisch untersuchten Patienten fand sich ein Immunglobulinmangel.

Bei allen Malignompatienten wurde der Immunglobulinspiegel bestimmt, wobei in drei Fällen ein erniedrigter Wert gefunden wurde. Zwei dieser Patienten zeigten eine Erniedrigung aller Immunglobulinklassen, während ein Patient einen kompletten selektiven IgA-Mangel aufwies. Sauer und Spelger beschrieben als erste an zwei Dubowitz-Patienten den Zusammenhang zwischen Immunglobulinmangel und Malignomen (Sauer und Spelger, 1977). Diese Beobachtung wird auch von Moller und Gorlin sowie Küster und Majewski diskutiert, ohne daß Klarheit über den genauen Zusammenhang besteht (Moller und Gorlin, 1985; Küster und Majewski, 1986).

Gröbe sieht den Immunglobulinmangel nicht als alleinige Ursache für die erhöhte Inzidenz von Malignomen an. Dabei verweist er auf einen Patienten, der ohne einen Immundefekt an einem Malignom erkrankte (Gröbe, 1983).

Durch die Veröffentlichungen der IMMUNODEFICIENCY CANCER REGISTRY ist die Koinzidenz von Immundefekten und Malignomen bekannt. Dort waren bis 1973 151 maligne Tumoren bei primärer Immundefizienz registriert worden, davon 7 Patienten mit isoliertem IgA-Mangel. Lymphoretikuläre Tumoren und Leukämien stellten bei den primären Antikörpermangelsyndromen den größten Anteil unter den Malignomen dar. Kersey und Mitarbeiter schätzen das Tumor-Risiko bei primären Immundefekten auf 2 bis 10% (Kersey et al., 1973).

Eine Anfrage bei IMMUNODEFICIENCY CANCER REGISTRY ergab keine weiteren Fallberichte über die Assoziation von Tumoren oder Leukämien beim Dubowitz-Syndrom (Heinitz, 1986).

Nur die Verlaufsbeobachtung eines größeren Patientenkollektivs über einen längeren Zeitraum, verbunden mit klinischen und immunologischen Kontrolluntersuchungen, wird genauere prognostische Angaben über das Malignomrisiko beim Dubowitz-Syndrom ermöglichen.

11.2.4. Entwicklung und Neurologie

Alle Patienten mit Dubowitz-Syndrom wiesen eine postnatale Entwicklungsverzögerung auf. Der postnatale Minderwuchs wurde in 88%, die postnatale Mikrocephalie in 95% der Fälle angegeben.

Neben diesen beiden bekannten Hauptsymptomen wurden Entwicklungsverzögerungen im Knochenalter, der Sprache, der Statomotorik und der mentalen Entwicklung festgestellt.

Mit Ausnahme eines Patienten fanden Opitz et al. und Wilroy et al. in ihrem gesamten Patientengut die Mikrocephalie im Zusammenhang mit postnataler Wachstumsverzögerung als obli-

gatem Merkmal. Lediglich in einem Fall fanden sie eine Mikrocephalie bei normalem postnatalem Wachstum (Opitz et al., 1973; Wilroy et al., 1978).

Die postnatale Entwicklungsverzögerung manifestiert sich deutlicher im Längenwachstum als in der Gewichtszunahme (Majewski et al., 1975).

Bei über 50% der Patienten wird eine mentale Retardierung festgestellt.

Parish und Wilroy untersuchten in einer Verlaufsstudie an 10 Patienten den Grad der mentalen Retardierung. Auf Grund des unterschiedlichen Alters- und Entwicklungsstandes ihrer Patienten konnten standardisierte Verfahren nur bedingt Anwendung finden. Somit müssen die folgenden Ergebnisse mit Vorbehalt interpretiert werden; sichere Aussagen wären erst bei längeren Verlaufsstudien an größeren Patientengruppen möglich.

Zur Bewertung der intellektuellen Leistungsfähigkeit dienten Erinnerung, aktives und passives Vokabular sowie Feinmotorik, Geschicklichkeit und Assoziationsvermögen.

Als Ergebnis fanden sie alle Grade der mentalen Beeinträchtigung, von schwerer Retardierung bis zu durchschnittlicher Intelligenz, die sich in der Hälfte der Untersuchten fand. Keine Beziehung konnte zwischen Geburtsgewicht und späterer Intelligenz festgestellt werden (Parish und Wilroy, 1979).

Die bei acht Patienten durchgeführte komplette neurologische Befunderhebung zeigte nur bei einem Patienten einen pathologischen Befund in Form einer abgeschwächten Reflexauslösung. Als selektive Einzelbefunde wurden in zwei Fällen eine pathologische Muskeltonusniedrigung, verbunden mit einer Abnahme der groben Kraft, in weiteren vier Fällen eine Störung der Sensibilität beschrieben.

Es lassen sich aus den neurologischen Untersuchungen keine für das Dubowitz-Syndrom charakteristischen Befunde ableiten.

Die Diagnose des Dubowitz-Syndroms kann durch längere Beobachtung der Verhaltensweise der Kinder unterstützt werden. Hyperaktivität und Ruhelosigkeit imponierten bei längerer Beobachtung am deutlichsten (Küster und Majewski, 1986). Es handelt sich hierbei um ein in 50% der Patienten vorkommendes Merkmal und unterstützt damit die Diagnosefindung.

11.2.5. Laboruntersuchungen

Chromosomenuntersuchungen erbrachten in allen Fällen ein normales Karyogramm.

Die klinisch-chemischen Standard-Untersuchungen von Blut und Urin erbrachten überwiegend normale Befunde. In fünf Fällen wurde ohne detaillierte Angaben eine Anämie beschrieben. Auch aus Hormonanalysen ließ sich kein für das Dubowitz-Syndrom charakteristischer Befund ableiten.

11.2.6. Immunologische Untersuchungen

Bei 11 von 41 publizierten Patienten wurden immunologische Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurde bei 64% (7 Patienten) ein Immunglobulin-Mangel gefunden. Bei den betroffenen 7 Patienten fand sich folgende Immunglobulin-Konstellation: 3 mal Hypogammaglobulinämie, 2 mal selektiver IgA-Mangel, 1 mal Hypogammaglobulinämie mit komplettem IgA-Mangel und 1 mal kompletter selektiver IgA-Mangel (siehe Tabelle 11).

Bei zwei Patienten wurde eine weiterführende immunologische Diagnostik durchgeführt. Bei einem dieser Patienten fanden sich kontrollbedürftige Befunde bezüglich der B- und T-Zell-Gesamtzahl sowie der T-Helferzahl. Es ist zu früh, um zu beurteilen, ob diese pathologischen Befunde für das Dubowitz-Syndrom charakteristisch sind, da hierfür eine größere Pati-

entenzahl untersucht werden müßte.

11.3. Krankheitsverlauf

Der Krankheitsverlauf bei einer größeren Patientenzahl ist gegenwärtig nur für einen kurzen Zeitraum zu überblicken. Die durchschnittliche Dauer der Verlaufsbeobachtung liegt bei 5 8/12 Jahren. Der älteste Patient ist 18 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der Publikation waren 15% der Patienten verstorben, wovon bei 82% als Todesursache ein Malignom angegeben wurde. Das durchschnittliche Sterbealter lag bei 6 1/12 Jahren.

11.4. Genetik und Pathogenese

Für das Dubowitz-Syndrom wird der autosomal-rezessive Erbgang von den meisten Autoren als höchstwahrscheinlich angesehen.

Nach Grosse et al. und Opitz et al. zeigen die wenigen erhobenen Labordaten keinen Hinweis auf eine ursächliche, angeborene Stoffwechselstörung. Weder Stoffwechselstörungen noch pathogene Noxen können generell für die Pathogenese des Dubowitz-Syndroms verantwortlich gemacht werden (Grosse et al., 1971; Opitz et al., 1973; Stoll et al., 1980).

11.5. Therapie und genetische Beratung

Da nur begrenzte, symptomatische Therapiemöglichkeiten bestehen, kommt der genetischen Beratung die entscheidende Bedeutung zu, die auf ein Wiederholungsrisiko von ca. 25% hinweisen muß (Shuper et al., 1986).

11.6. Prognose

Da sich die Verlaufsbeobachtung für die meisten Patienten erst über einen kurzen Zeitraum erstreckt, ist die Prognose nach dem bisher vorliegenden Datenmaterial im wesentlichen vom Auftreten einer malignen Erkrankung geprägt. Bei gleichzeitig bestehendem primären Immundefekt liegt das statistisch errechnete Malignomrisiko für alle Formen der primären Immundefekte zusammengekommen bei 2-10%.

11.7. Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch sind vom klinischen Aspekt das embryofetale Alkoholsyndrom, das Bloom-Syndrom und das Silver-Russel-Syndrom in Betracht zu ziehen. Von den immunologischen Befunden her ist an primäre Immundefekte zu denken. Die Abgrenzung des Dubowitz-Syndroms vom embryofetalen Alkoholsyndrom kann aufgrund der Übereinstimmung vieler Symptome erschwert sein, so daß der mütterlichen Alkoholanamnese große Bedeutung zukommt (Majewski, 1979). Das Bloom-Syndrom ist durch das telangiektatische Erythem, die trotz Mikrocephalie normale Intelligenz und die abnorme Chromosomenbrüchigkeit vom Dubowitz-Syndrom zu unterscheiden (Majewski, 1979; Borkenstein und Falk, 1978). Das Silver-Russel-Syndrom läßt sich durch die dort beobachtete relative Makrocephalie leichter vom Dubowitz-Syndrom unterscheiden (Majewski et al., 1975).

12. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit enthält eine Analyse der bisherigen Fallberichte über das Dubowitz-Syndrom.

Das Dubowitz-Syndrom ist ein seltenes Krankheitsbild, das in der Literatur von 1965 bis 1986 42 mal beschrieben wurde. Leitsymptome sind der prä- und postnatale Minderwuchs, eine typische faciale Dismorphie sowie eine Mikrocephalie. Das klinische Bild zeigt sich in unterschiedlicher Verteilung und Ausprägung.

Ätiologie und Pathogenese des Dubowitz-Syndroms sind bisher unbekannt. Einige Beobachtungen sprechen für eine autosomal-rezessive Vererbung.

Der charakteristische Gesichtsausdruck wird gebildet von Epikanthus, Mikrognathie, Retrognathie, dysplastischen und/oder tiefsitzenden Ohren, Ptosis, Blepharophimosis, fliehender Stirn, Nasendysplasie und dem Fehlen der lateralen Augenbrauen.

Relativ häufige Begleitmißbildungen sind Kryptorchismus, Brachy-Klinodaktylie, Syndaktylie und Fußdeformitäten. Eine körperliche und psychomotorische Entwicklungsverzögerung ist obligat.

Weiterhin werden ekzematöse Hautveränderungen, hauptsächlich im Gesicht und an Gelenkbeugeseiten, dünnes Haar mit spärlichem Haarwuchs, hohe und schrille Stimme, Hyperaktivität, erhöhte Infektanfälligkeit sowie ein erhöhtes Malignomrisiko beobachtet.

Die Diagnose stützt sich auf das Erkennen der Leitsymptome und bleibt bis heute eine Ausschlußdiagnose. Chromosomenanalyse und klinisch-chemische Standarduntersuchungen sind

unauffällig; von größerer Bedeutung sind die bisher spärlichen immunologischen Befunde. Ein Großteil der orientierend immunologisch untersuchten Patienten zeigte einen Immunglobulinmangel. Der hierbei denkbare Zusammenhang mit einem erhöhten Malignomvorkommen wird ausführlich diskutiert.

Differentialdiagnostisch sind vor allem das embryofetale Alkoholsyndrom und das Bloom-Syndrom von Bedeutung, ferner in immunologischer Hinsicht die transitorische Hypogammaglobulinämie, die autosomal rezessive Agammaglobulinämie und Bruton'sche Agammaglobulinämie.

Die bisher sehr kurzen Verlaufsbeobachtungen lassen den vorläufigen Schluß zu, daß die Prognose des Dubowitz-Syndroms weitgehend vom Auftreten von Malignomen bestimmt wird.

Die therapeutischen Möglichkeiten sind auf symptomatische Maßnahmen begrenzt.

Aufgrund des erheblichen Wiederholungsrisikos ist die genetische Beratung von großer Bedeutung.

14. ADDENDUM

Nach Abschluß der vorliegenden Arbeit ist an der Universitätskinderklinik in München ein weiterer Patient mit möglichem Dubowitz-Syndrom vorgestellt worden. Gewicht, Länge und Kopfumfang lagen unterhalb der 3. Perzentile der entsprechenden Altersnorm. Neben Gesichtsdysmorphiezeichen fielen statomotorische Entwicklungsverzögerung, motorische Unruhe und gehäufte Infektionen auf. Die Chromosomenuntersuchung ergab keinen pathologischen Befund, ein Immunstatus wurde nicht erhoben.



Ebenfalls erst nach Fertigstellung des Manuskriptes lagen folgende Informationen über Patienten mit Dubowitz-Syndrom vor:

Ein Patient aus der Kinderklinik der Universität Giessen verstarb im Alter von 16 Jahren an einem Non-Hodgkin-Lymphom von hohem Malignitätsgrad mit leukämischem Verlauf. Die Untersuchung der Immunglobuline ergab einen Normalbefund.

Von Acuna et al. wird - leider sehr unvollständig - aus Mexico über zwei Dubowitz-Patienten berichtet.

Wilhelm und Mehes beschreiben aus Ungarn vier Dubowitz-Kinder. Hierbei fällt neben den typischen Merkmalen des Dubowitz-Syndroms bei drei dieser Patienten eine Inguinalhernie auf. Auch weisen zwei Kinder einen Strabismus auf, ein Befund der bisher nicht im Zusammenhang mit dem Dubowitz-Syndrom beobachtet worden ist. Die Befunde der klinisch-chemischen Standarduntersuchungen und der Chromosomen sind unauffällig. Angaben über immunologische Untersuchungen liegen nicht vor.

Acuna-G, L. E., P. T. Murguia, L. Macias-G., E. L. Gonzalez-Rivera, M. Gonzalez-Ramos: Dubowitz-Syndrome. Revista Invest. Clin. 33, 239-240 (1981).

Wilhelm, O. L., K. Mehes: Dubowitz-Syndrome. Acta Paediatrica Hungarica 27, 67-75 (1986).

13. LITERATUR

- Belohradsky, B. H.: Primäre Immundefekte. pp. 49-67, W. Kohlhammer Verlag, Stuttgart, Mainz, Köln, Berlin (1986).
- Belohradsky, B. H., J. Egger, M. Meiswinkel, M. Knoop: Dubowitz-Syndrom und Immundefekt, unveröffentlichte Ergebnisse (1986).
- Bloom, D.: Congenital telangiectatic erythema resembling lupus erythematousus in dwarfs. *Am. J. Dis. Child.* 88, 754-758 (1954).
- Bloom, D.: The syndrome of congenital telangiectatic erythema and stunted growth. *J. Pediat.* 103, 111-113 (1966).
- Borkenstein, M., W. Falk.: Zur Klinik des Dubowitz-Syndroms. *Wien. Med. Wschr.* 128, 14-17 (1978).
- Braun-Falco, O., S. Marghescu.: Bloom-Syndrom. eine Krankheit mit relativ hoher Leukämie-Morbidität. *Münch. med. Wschr.* 111, 65-69 (1969).
- Clarren, S. K., D. W. Smith: The fetal alcohol syndrome. *New Eng. J. Med.* 298, 1065-1067 (1978).
- Dubowitz, V.: Familial low birthweight dwarfism with an unusual facies and a skin eruption. *J. Med. Genet.* 2, 12-17 (1965).
- Fryns, J. P., G. Farbry, F. Willemys, H. van den Berge: The Dubowitz-syndrome in a teenager. *Am. J. Med. Genet.* 4, 345-347 (1979).
- Gröbe H.: Dubowitz-Syndrom und akute lymphatische Leukämie. *Monatsschr. Kinderheilk.* 131, 467-468 (1983).
- Grosse, R., J. Gorlin, J. M. Opitz: The Dubowitz-syndrome. *Z. Kinderheilk.* 110, 175-187 (1971).
- Hanson, L. A., J. Björkander, V. A. Oxelius: Selektive IgA-deficiency. In: Chandra, R. K. (ed.): Primary and secondary immunodeficiency disorders. pp. 62-84, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York (1983).
- Heinitz, K.: Persönliche Mitteilung. Immunodeficiency Cancer Registry. Minneapolis, Minnesota (1986).

Jones, K. L., D. W. Smith, C. N. Ulleland, A. P. Streissguth: Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* I, 1267-1271 (1973).

Karitzky, D.: Störungen der zellulären und humoralen Immunität. In: W. Keller, A. Wiskott (Hrsg.): *Lehrbuch der Kinderheilkunde*. pp. 16.8-16.9, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1984).

Kersey, J. H., B. D. Spector, R. A. Good: Primary immunodeficiency diseases and cancer: The Immunodeficiency Cancer Registry. *Int. J. Cancer* 12, 333-347 (1973).

Küster, W., F. Majewski: The Dubowitz syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 144, 574-578 (1986).

Leiber, B.: Bloom-Syndrom. *Fortschr. Med.* 84, 871-872 (1966).

Leiber, B., G. Olbrich: Die klinischen Syndrome. pp. 112-113, 270-271, 364-365, Band I, Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1981).

Lynch, H. T., H. A. Guirgis, P. M. Lynch, B. E. Harris: Familial cancer syndromes: A survey. *Cancer* 39, 1867-1891 (1977).

Majewski, F.: Die Alkoholembryopathie: Fakten und Hypothesen. In: *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde* 43 (P. Frick, G. A. von Harnack, G. A. Martini, A. Prader, R. Schoen, H. P. Wolf, eds.). pp. 2-46, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1979).

Majewski, F.: Syndrome. In: W. Keller, A. Wiskott (Hrsg.): *Lehrbuch der Kinderheilkunde*. pp. 7.29, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1984).

Majewski, F., R. Michaelis, K. Mossmann, J. R. Bierich: A rare type of low birth weight dwarfism: The Dubowitz syndrome. *Z. Kinderheilk.* 120, 283-292 (1975).

Majewski, F., J. R. Bierich, H. Löser, R. Michaelis, B. Leiber, F. Bettecken: Zur Klinik und Pathogenese der Alkoholembryopathie. Bericht über 68 Fälle. *Münch. med. Wschr.* 118, 1635-1642 (1976).

Miller, R. W.: Relation between cancer and congenital defects in man. *New Engl. J. Med.* 275, 87-93 (1966).

Moller, K. T., R. J. Gorlin: The Dubowitz syndrome: a retrospective study. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.* 1, 283-286 (1985).

Nestler, V. M., H. L. Spohr, H. C. Steinhausen: Die Alkohol-embryopathie. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1981).

Nöll-Gröne, L., W. Fuhrmann: Dubowitz-Syndrom. Poster Demonstration. 18. Tagung der Gesellschaft für Anthropologie und Humangenetik, Münster (1983).

Opitz, J. M., R. A. Pfeiffer, J. P. R. Hermann, T. Kushnick: Studies of malformation of man. The Dubowitz syndrome. Further observations. *Z. Kinderheilk.* 116, 1-12 (1973).

Orrison, V. W., E. R. Schnitzler, R. W. M. Chun: The Dubowitz syndrome. Further observations. *Am. J. Med. Genet.* 7, 155-170 (1980).

Parrish, J. M., R. S. Wilroy: The Dubowitz syndrome: The psychological status of ten cases at follow up. *Am. J. Med. Genet.* 6, 3-8 (1980).

Rodermund, O. E., D. Hansmann: Das Bloom Syndrom: Übersicht und Abgrenzung. *Fortschr. Med.* 96, 1852-1858 (1978).

Sauer O., G. Spelger: Dubowitz-Syndrom mit Immundefizienz und malignem Neoplasma bei zwei Geschwistern. *Monatsschr. Kinderheilk.* 125, 885-886 (1977).

Seemanova, E., E. Passarge, D. Beneskova, J. Houstek, P. Kasal, M. Sevcikova: Familial microcephalie with normal intelligence, immunodeficiency, and risk for lymphoreticular malignancies: A new autosomal recessiv disorder. *Am. J. Med. Genet.* 20, 639-648 (1985).

Shuper, A., P. Merlob, R. Weitz, J. Varsano: The diagnosis of Dubowitz syndrome in the neonatal period - a case report. *Eur. J. Pediatr.* 145, 151-152 (1986).

Spohr, H. C., H. C. Steinhausen: Der Verlauf der Alkoholem-bryopathie. *Monatsschr. Kinderheilk.* 132, 844-849 (1984).

Stadler, G. R., U. K. Bühler: Mißbildungs- und Dysmorphie-syndrome. In: Pädiatrie in Praxis und Klinik (K. D. Bachmann, H. Everbeck, G. Joppich, E. Kleihauer, E. Rossi, G. R. Stadler, eds.). pp. 25.4, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1980).

Stengel-Rutkowski, S., P. Schimanek: Chromosomale und nicht-chromosomale Dysmorphiesyndrome. pp. 58, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1985).

Stoll, C., J. M. Levy, P. Buck: Le syndrome de Dubowitz. *Pediatrie* 35, 149-152 (1980).

Walter, L. Das Dubowitz-Syndrom. *Z. ärztl. Fortbild.* 74, 748-755 (1980).

Walters, T. R., F. Despositio: Aplastic anemia in Dubowitz syndrome. *J. Pediatr.* 106, 622-623 (1985).

Wilroy, R. S., R. E. Tipton: The Dubowitz syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2, 275-284 (1978).

Winter, R. N.: Dubowitz syndrome. *J. Med. Genet.* 23, 11-13 (1986).

LEBENS LAUF

Name: Knoop Michael Ernst

Geburtsdatum: 16.03.1956

Geburtsort: Berlin

Eltern: Dr. Helmut Knoop
Ingeborg Knoop, geb. Wittkowsky

Schul Ausbildung: 1962-65 Grundschule am Fließtal
Berlin-Hermsdorf

1965-68 23. Grundschule Berlin-Frohnau

1968-75 Humboldt-Gymnasium Berlin-Tegel

Universitätsausbildung: 1979-83 Studium der Humanmedizin
an der FU-Berlin

1983-86 Hochschulortwechsel
an die TU-München

Mai 1986 Approbation

